

**Entwicklung von Katalase- und Superoxiddismutase-Mimetika
auf der Basis makrozyklischer Metallkomplexe**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
im Fachbereich Chemie der Universität Essen

vorgelegt von

Sabrina Autzen

geboren am 07.05.1972 in Perleberg

Essen 2001

Referent:	Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. H. de Groot
Tag der mündlichen Prüfung:	07.12.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1998 bis August 2001 im Institut für Organische Chemie der Universität Essen durchgeführt. Mein Dank gilt vor allem

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Sustmann

für die interessante Themenstellung, die mir stets gewährte Unterstützung und die wertvollen Ratschläge während der Durchführung dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich

Herrn Prof. Dr. Dr. H. de Groot,

Direktor des Institutes für Physiologische Chemie am Universitätsklinikum Essen für die zahlreichen Diskussionsbeiträge und die Übernahme des Korreferates.

Allen Mitgliedern des Institutes für Organische Chemie danke ich für die anregenden Diskussionen, die Kollegialität und das ausgezeichnete Arbeitsklima. Mein ganz besonderer Dank gilt hier den Frauen Monika Mazik, Petra Meineke, Britta Olenik und Elisabeth Verheggen sowie den Herren Wolfgang Radunz und Hans-Gerd Korth.

Dank aussprechen möchte ich auch den Herren Frank Petrat und Michael Kirsch sowie Frau Angela Wensing vom Institut für Physiologische Chemie für die Hilfestellungen und die ständige Diskussionsbereitschaft.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Olaf Weiße und meinen Eltern, die nicht nur durch ihre ständige Hilfsbereitschaft das Zusammenstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung der Arbeit im Rahmen des SFB 452. Der WASAG-Stiftung für Studiumsförderung möchte ich für die Gewährung eines Stipendiums danken.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	BIOCHEMIE AKTIVIERTER SAUERSTOFFSPEZIES	1
1.2	KATALASEN, SUPEROXIDDISMUTASEN UND DEREN MIMETIKA	2
1.2.1	WASSERSTOFFPEROXID UND KATALASE IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN	2
1.2.2	KATALASEMIMETIKA	7
1.2.3	SUPEROXID UND SUPEROXIDDISMUTASE IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN	20
1.2.4	SOD-MIMETIKA	25
1.2.5	RESÜMEE	30
2	PROBLEMSTELLUNG	31
3	SYNTHESEN DER MAKROZYKLISCHEN METALL-KOMPLEXE	32
3.1	SYNTHESE DER MAKROZYKLISCHEN LIGANDEN	32
3.1.1	SYNTHESEN DER LIGANDEINHEITEN	34
3.1.2	RINGSCHLUSSREAKTIONEN	41
3.2	SYNTHESE DER METALLKOMPLEXE	51
3.2.1	SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER EISEN-KOMPLEXE	51
3.2.2	SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER KUPFER-KOMPLEXE	57
3.2.3	SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER METALL-KOMPLEXE	65
4	UNTERSUCHUNGEN ZUR ENZYMAKTIVITÄT VON METALL-KOMPLEXEN	69
4.1	UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALASE-MIMETISCHEN AKTIVITÄT	69
4.1.1	ELEKTROCHEMISCHE SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT HILFE DER CLARK-ELEKTRODE	70
4.2	UNTERSUCHUNGEN ZUR SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT	86
4.2.1	UNTERSUCHUNGEN DER SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT VON KUPFER-KOMPLEXEN	88
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	98

6	AUSBLICK	102
7	EXPERIMENTELLER TEIL	106
7.1	INSTRUMENTELLE ANALYTIK	106
7.2	TROCKNUNG DER LÖSUNGSMITTEL	108
7.3	SYNTHESE VON DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT UND DESSEN VORSTUFEN	109
7.3.1	2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-PENTAENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT	109
7.3.2	MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,1-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT	111
7.3.3	MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,1-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN-MONOHYDRAT	113
7.3.4	MESO- 2,12-DIMETHYL- 3,7,11,1-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN-MONOHYDRAT ÜBER KUPFER(II)-TEMPLATREAKTION	115
7.4	SYNTHESE VON 3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN.....	117
7.4.1	TEMPLATREAKTION MIT MAGNESIUM	117
7.4.2	TEMPLATREAKTION MIT KUPFER	119
7.5	SYNTHESEVERSUCHE UND SYNTHESE VON 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN	121
7.5.1	2-METHOXYBENZYLBROMID	121
7.5.2	Bis(3-PHTHALIMIDPROPYL)AMIN	122
7.5.3	Bis(3-PHTHALIMIDPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN	124
7.5.4	N,N-Bis(3-AMINOPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN	126
7.5.5	N,N-Bis(2-CYANOETHYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN	127
7.5.6	N,N-Bis(3-AMINOPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN	128

7.5.7	2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZA-BICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-PENTAENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT	130
7.5.8	2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-TRIENNICKEL(II)-DI-PERCHLORAT	132
7.5.9	2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN	134
7.5.10	3-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN	135
7.5.11	2,6-BIS[(TOSYLOXY)METHYL]PYRIDIN	136
7.5.12	SYNTHESEVERSUCHE VON 7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZA-BICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN OHNE TEMPLAT-ION	138
7.5.13	2,6-PYRIDINDIALDEHYD	140
7.5.14	7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13, 15-TRIEN	142
7.5.15	7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN	145
7.6	SYNTHESE VON 7-(2-HYDROXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN	147
7.7	SYNTHESE VON 3,7,19,25-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.0^{4,9}0^{13,18}]-PENTACOSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAEN UND DESSEN VORSTUFEN	149
7.7.1	2-NITROBENZYLCHLORID	149
7.7.2	BIS(2-NITROBENZYL)AMIN	150
7.7.3	BIS(2-AMINONITROBENZYL)AMIN	151
7.7.4	3,7,19,2-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.0 ^{4,9} 0 ^{13,18}]-PENTACOSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAEN	153
7.7.5	DI(2-NITROBENZYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN	158
7.8	SYNTHESE VON 7-Oxa-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN	161
7.8.1	3,3'-OXYDIPROPIOAMIN	161
7.8.2	7-Oxa-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADCA-1(17),13,15-TRIEN	165

7.9	SYNTHESE VON 3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN.....	167
7.9.1	4-OXA-1,7-HEPTANDIOL	167
7.9.2	4-OXAHEPTAN-1,7-DITOSYLAT	168
7.9.3	3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN	169
7.10	SYNTHESE VON 3,11-DIOXA-7,17-DIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADCA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN.....	171
7.10.1	DIPROPANOLAMIN	171
7.10.2	4-AMINOHEPTAN-1,7-DITOSYLAT	172
7.10.3	3,11-DIOXA-7,17-DIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN.....	174
7.11	METALL-KOMPLEXIERUNGEN	175
7.11.1	SYNTHESE DER METALL-DMSO-PERCHLORATE	175
7.11.2	DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT	176
7.11.3	3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT	178
7.11.4	SYNTHESEVERSUCH VON 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TRICHLORID	180
7.11.5	7-(2-HYDROXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)TRICHLORID	181
7.11.6	3,7,19,2-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.04,9013,18]-PENTACOSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT	183
7.11.7	3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIENEISEN(III)-PERCHLORAT.....	184
7.11.8	DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)-PERCHLORAT.....	186
7.11.9	3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT	188
7.11.10	7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)-PERCHLORAT	189
7.11.11	7-(2-HYDROXY-BENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT	192

7.11.12	7-OXA-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)- TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT	193
7.11.13	3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)- TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT	194
7.11.14	7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO- [11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENGALLIUM(III)TRICHLORID	197
7.11.15	3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)- TRIENGALLIUM(III)TRICHLORID	199
7.12	SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT EINER CLARK-ELEKTRODE	200
7.13	SPEKTROPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG DER SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT	203
8	LITERATURVERZEICHNIS	204

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
ABTS	2,2'-Azinobis(3-ethyl-1,2-dihydrobenzthiazol-6-sulfonat)
AIDS	Immunschwächekrankheit (engl.: <i>acquired immune deficiency syndrome</i>)
<i>al.</i>	andere (lat.: <i>alii</i>)
Asp-81	Asparaginsäure-81
BDTAC	Benzyltrimethyltetradecylammoniumchlorid
Cyt P450	Cytochrom P450
DEA	Diethanolamin
EDTA	Ethylendiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
Glu-131	Glutaminsäure-131
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i> – Theorie der harten und weichen Säuren und Basen
IC_{50}	<i>Inhibition Concentration</i> (Konzentration eines Stoffes, der die Geschwindigkeit einer Reaktion um 50% reduziert)
k	Geschwindigkeitskonstante als Maß der katalytischen Aktivität [$M^{-1}s^{-1}$]
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NBT	Nitroblau-Tetrazolium
pH	negativer Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration
RT	Raumtemperatur
sh	Schulter (im UV-Spektrum)
SOD	Superoxiddismutase
SODm	Superoxiddismutase-Mimetika
T	Temperatur
TEA	Triethanolamin
TON	Umsatzzahl (<i>turn-over number</i>); Verhältnis der Konzentration des Produktes zur eingesetzten Katalysator-Konzentration
Tos	Tosylat
UV	ultraviolett
$\Delta_R S^0$	Reaktionsentropie

1 EINLEITUNG

In biologischen Systemen werden die für den Lebenserhalt höherer Organismen benötigten Energiemengen durch die Metabolisierung von Sauerstoff bereitgestellt. In der Atmungskette findet, die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasser unter Freisetzung biochemisch nutzbarer Energie und Wärme statt. 1-2% des in den Mitochondrien verbrauchten Sauerstoffs werden unter Bildung des Superoxid-Radikalanions ($\text{O}_2^{\bullet-}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) reduziert.^[1] Diese zu den sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) gerechneten Moleküle besitzen eine Reihe physiologischer Funktionen, sind jedoch unter bestimmten Bedingungen an einer Vielzahl von zell- und gewebescheidenden Prozessen beteiligt. Zum Schutz der empfindlichen Zellstrukturen fungieren in gesunden Organismen natürliche Enzyme.^[2] Das Design und die Synthese von geeigneten enzygmimetischen Verbindungen zur Abwehr schädlicher Sauerstoffspezies ist Grundlage der vorliegenden Arbeit.

1.1 BIOCHEMIE AKTIVierter SAUERSTOFFSPEZIES

Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies nimmt in biologischen Systemen in der Regel ihren Ausgang von der Ein-Elektronen-Reduktion des molekularen Sauerstoffs unter Bildung des Superoxid-Radikalanions. Nach der ersten, energieabhängigen Aktivierungsreaktion des Sauerstoffs im Grundzustand sind alle weiteren Reaktionen exergonisch, d. h. sie verlaufen entweder spontan oder sie finden in Gegenwart eines geeigneten Reaktionspartners unter Energiefreisetzung statt (Abbildung 1). Das Superoxid-Radikalanion dismutiert spontan oder katalysiert durch Superoxiddismutase (SOD) zu Wasserstoffperoxid. Dieses kann dann durch Ein-Elektronen-Transfer in das stark oxidierende Hydroxyl-Radikal (OH^\bullet) überführt

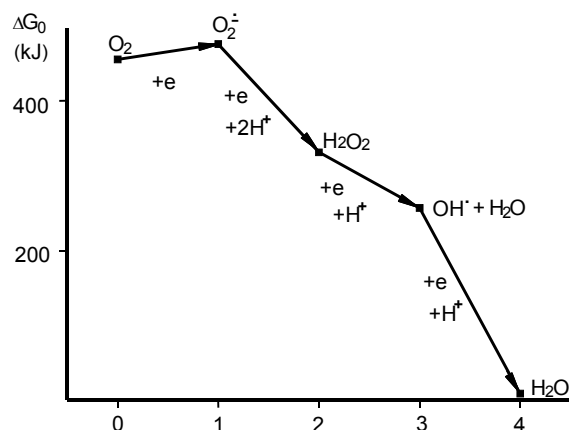


Abb. 1: Energetik der Sauerstoffreduktion in Abhängigkeit der Reduktionsäquivalente, 25 °C, pH 7.0

werden. Dieses toxische Radikal ist in biologischen Systemen sehr kurzlebig, da es mit einer Vielzahl unterschiedlicher Moleküle reagiert. Im weiteren Verlauf der Reaktionssequenz entsteht schließlich Wasser. Die Aktivierung des wenig reaktiven Sauerstoffs im Grundzustand unter Bildung des sehr reaktiven Singulett-Sauerstoffs kann z. B. enzymatisch oder durch elektromagnetische Strahlung (ultraviolettes Licht, Röntgenstrahlung) erfolgen.

Da die Sauerstoffaktivierung für die aerobe Zelle unerlässlich ist, bleibt es nicht aus, daß durch Nebenreaktionen bestimmte Zellkompartimente oder Zellorganellen oxidativ geschädigt werden können. Die antioxidative Strategie aerober Zellen zielt darauf ab, potentiell toxische Sauerstoffspezies und deren Derivate auf verschiedenen Stufen ihrer Entstehung zu entfernen oder ihre Reaktion mit Biomolekülen zu blockieren.

Typische Enzyme, die mit den Zwischenprodukten der Sauerstoffreduktion reagieren können und dabei zur Entgiftung dieser reaktiven Sauerstoffspezies beitragen, sind Katalasen, Superoxiddismutasen (SOD) und verschiedene Peroxidasen. Auf die Funktionen der beiden ersten Vertreter wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

1.2 KATALASEN, SUPEROXIDDISMUTASEN UND DEREN MIMETIKA

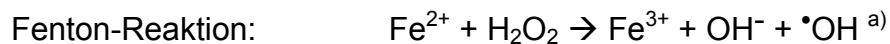
1.2.1 WASSERSTOFFPEROXID UND KATALASE IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Das erste stabile Produkt der mono- und divalenten Sauerstoffreduktion ist Wasserstoffperoxid. Die Chemie des Wasserstoffperoxids ist sehr umfangreich, was auf folgende Faktoren zurückzuführen ist:

- die Eigenschaft, als Oxidationsmittel sowie Reduktionsmittel in saurer wie auch in alkalischer Lösung zu fungieren;
- die Fähigkeit Protonensäure- oder Protonenbase-Reaktionen unter Bildung von Peroxoniumsalzen (H_2^+OOH), Hydroperoxiden (HOO^-) und Peroxiden (O_2^{2-}) einzugehen;
- das Reaktionsvermögen zur Bildung von Peroxo-Metallkomplexen und Peroxo-säure-Anionen.

Wenn H_2O_2 als Reduktionsmittel fungiert, dann wird immer Sauerstoff freigesetzt. Wasserstoffperoxid ist eine etwas stärkere Säure als Wasser und zeigt in verdünnten Lösungen einen pK_a -Wert von 11.75 ± 0.02 bei 20°C .^[3]

H_2O_2 ist ein Stoffwechselprodukt, das in Gegenwart von O_2 in nahezu allen biologischen Systemen gebildet wird und eine Reihe von physiologischen Funktionen besitzt, z. B. im Zusammenhang mit der Anpassung von Stoffwechselfunktionen an den O_2 -Partialdruck („ O_2 -Signaling“). Es ist im allgemeinen relativ wenig reaktiv, das zell- und gewebeschädigende Potential ist gering. Dies gilt allerdings nur bei Abwesenheit von Ionen der Übergangsmetalle Eisen und Kupfer. Es ist seit langem bekannt, daß es in Anwesenheit von Eisen-Ionen zur Bildung extrem reaktiver Hydroxylradikale ($\cdot\text{OH}$) bzw. höhervalenter Fe-O-Spezies kommt:



Diese Verbindungen spielen wahrscheinlich bei der Entstehung einer Vielzahl von Krankheiten eine wesentliche Rolle. Beispiele sind hier neben Eisen-Speicherkrankheiten, die Reperfusionsschäden nach Infarkten oder nach Transplantationen sowie die Entwicklung hirnorganischer Erkrankungen, wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer. Aufgrund der genannten schädigenden Prozesse muß Wasserstoffperoxid aus dem System schonend entfernt werden.

LOEW berichtete 1901 erstmals über ein Enzym, genannt Katalase, das für die kontinuierliche H_2O_2 -Entgiftung in Organismen sorgt. Erst 22 Jahre später konnte Eisen als Metallion im aktiven Zentrum identifiziert werden. Die erste Kristallstruktur von Rinderleberkatalase, bei der Protoporphyrin IX als aktive Gruppe nachgewiesen werden konnte, wurde 1981 veröffentlicht. Bis heute sind die Sequenzen von über 80 reinen Katalasen, 16 Katalase-Peroxidasen und drei Mangankatalasen bekannt. GOLDBERG und HOCHMANN empfehlen die Einteilung aller existierender Katalasen in drei Klassen: typische Katalasen (Häm-enthaltend), atypische Katalasen (kein Häm-enthaltend) und Katalase-Peroxidasen (Häm-enthaltend).^[4]

^{a)} In neuesten Untersuchungen werden als Produkte der Fenton-Reaktion Eisen(IV)-O-Spezies und keine freien OH-Radikale diskutiert (s. Kapitel 1.2.2.1).

Im folgenden wird der Schwerpunkt lediglich auf die Klasse der typischen Katalasen gelegt. Obwohl auch hier einige Unterschiede in der primären Struktur gefunden wurden, bleibt die Tertiär- und Quartiär-Struktur weitgehend erhalten.

Die Katalase-Enzyme mit einer Molekülmasse von 220 bis 350 kDa bestehen aus mehreren Untereinheiten, die im aktiven Zentrum eine Hämgruppe enthalten.^[2] An einer der axialen Positionen ist das Sauerstoffatom eines deprotonierten Tyrosin-Restes koordiniert. Die andere axiale Position ist unbesetzt und kann das Substrat binden (Abbildung 2).

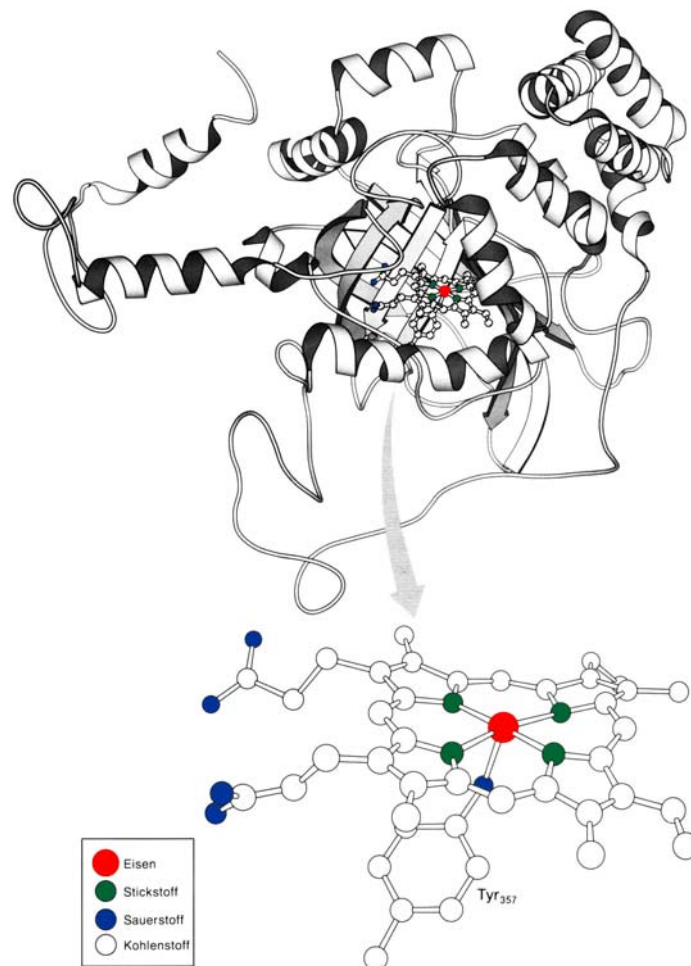
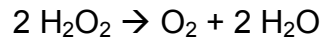


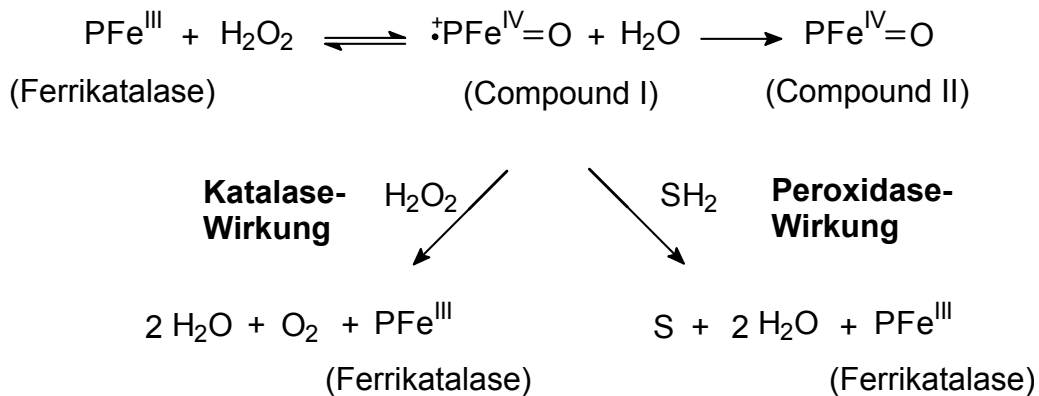
Abb. 2: Katalasestruktur mit Hämgruppe des aktiven Zentrums (aus Rinderleber)^[2]

Katalase zersetzt Wasserstoffperoxid in Sauerstoff und Wasser ohne Bildung freier Radikale entsprechend folgender Reaktionsgleichung^[4-6]:



Die katalytische Aktivität ist bemerkenswert hoch und beträgt $k_{\text{Kat}} = 10^6\text{-}10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^[7]
Es erfolgen 200.000 Katalysezyklen pro Sekunde und aktivem Zentrum.^[8]

Die Grundzüge des gegenwärtig akzeptierten H_2O_2 -Metabolismus sind im Schema 1 dargestellt.



Schema 1

Katalase bildet in Gegenwart von Wasserstoffperoxid durch Zwei-Elektronen-Oxidation des katalytischen Zentrums zunächst ein aktives Oxidans (Compound I). Dieses reagiert entweder mit einem anderen H_2O_2 -Molekül durch eine zweistufige Reduktion unter Bildung von Sauerstoff im Grundzustand (Singulett-Sauerstoff ist nicht nachweisbar)^[9], oder es zerfällt zu einer inaktiven Verbindung, die üblicherweise als Compound II bezeichnet wird. Die inaktive Form (mit Fe^{IV}) entsteht aus Compound I durch Ein-Elektronen-Reduktion und kann durch Zwei-Elektronen-Donor-Substrate, wie H_2O_2 oder Alkohole, nicht weiter reduziert werden.^[4] Compound I stellt ein besseres Oxidationsmittel als Wasserstoffperoxid dar. Das Eisen liegt hier formal in der Oxidationsstufe +V vor. Allgemein wird hierfür ein Ferryl-Komplex ($\cdot\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}$) mit einem Porphyrin-Radikalkation angenommen. Der Ausdruck „Ferryl“ beschreibt gemeingültig eine oxidierte Eisenspezies, welche sich aus der Reaktion von Wasserstoffperoxid mit Eisen(II)-Komplexen herleitet und als $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O}_2)$, $\text{Fe}^{\text{II}}=\text{O}^{2+}$, $\text{Fe}^{\text{III}}\text{O}^-$ oder $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{OH}^-)_2$ wiedergegeben werden kann.^[10]

Informationen über die Oxidationsstufen und Spinzustände sowie über die Art der koordinierenden Liganden von ^{57}Fe liefert die Mößbauerspektroskopie.^[2] WEISS *et al.* zeigten damit ebenfalls, daß das Radikal in Compound I auch teilweise am proximalen Tyrosin-Ligand delokalisiert ist.^[11]

Das aktivierte Oxidans kann in Anwesenheit eines geeigneten Substrates auch Peroxidase-Reaktionen (allgemein: $\text{SH}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{S} + 2 \text{H}_2\text{O}$) simulieren. Unter bestimmten Bedingungen wird mittels Katalase aus Wasserstoffperoxid kein Sauerstoff freigesetzt. Wenn die Geschwindigkeit der Peroxid-Produktion eine äquimolare Schwelle der Katalasekonzentration nicht überschreitet, kommt es zu einer Peroxidase-Reaktion.^[9]

Die eben genannten Reaktionen führen jeweils zur Deaktivierung von H_2O_2 . Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß über Compound I ein noch reaktiveres Oxidationsmittel entsteht. Diese Situation wird in der Biologie gern als „Disproportionierung“ einer potentiellen Toxizität bezeichnet. Katalasen und Peroxidasen haben die bivalente Funktion, Wasserstoffperoxid sowohl zu aktivieren als auch zu deaktivieren. In Gegenwart von Compound I und verschiedenen Substraten kommt es zu einer mehr oder minder definierten Zahl an Produkten. So entstehen während der Katalase-katalysierten Reaktion mit Wasserstoffperoxid z. B. aus Ethanol Acetaldehyd, aus Methanol Formaldehyd oder aus Pyrogallol *p*-Kresol.^[9] Wasserstoffperoxid spielt also in der Sauerstoffaktivierung und Detoxifizierung eine zentrale Rolle.

Der Mechanismus der Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch Mangan-haltige Katalasen ist aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Zentralatome (zwei Mangan-Ionen im aktiven Zentrum) des Enzyms sicher nicht der gleiche, wie bei den Fe-haltigen Katalasen. Über diese Klasse der Katalasen sind jedoch nur wenige Informationen zugänglich, da bisher nur drei Mitglieder vollständig charakterisiert werden konnten.^[4,6]

Das bedeutende Potential evolutionär unterschiedlicher Enzyme, die die Dismutation von Wasserstoffperoxid effizient katalysieren, wird auch in Zukunft für die Chemie, Biotechnologie und klinische Medizin von großem Forschungsinteresse sein.

1.2.2 KATALASEMIMETIKA

Es wurden bereits einige Eisen, Mangan, Kupfer und Ruthenium enthaltende Komplexverbindungen bezüglich ihrer Wasserstoffperoxid-abbauenden Aktivität in Hinblick auf Modellstudien zum Reaktionsmechanismus, medizinisch einsetzbarer Therapeutika und technisch nutzbarer Katalysatoren untersucht. Spezifische Substanzeigenschaften (z. B. Löslichkeit) sowie die instrumentelle Methodik schränken den Untersuchungsbereich teilweise extrem ein. Die Anwendung als Katalasemimetikum muß häufig bereits frühzeitig ausgeschlossen werden. Das gilt insbesondere dann, wenn die Forderung erhoben wird, daß die Katalasemimetika H_2O_2 möglichst quantitativ zu den Produkten H_2O und O_2 abbauen und in wäßrigen Systemen im physiologisch relevanten pH-Bereich von 6 bis 8 bei H_2O_2 -Konzentrationen $<10 \mu\text{M}$ katalytisch wirksam sein sollen.^[12-15]

Im folgenden Abschnitt wird ein Literaturüberblick bezüglich beschriebener „Katalasemimetika“ gegeben. Da sich bis heute keine eindeutige Definition durchgesetzt hat, mit der man zwischen Katalase-mimetischen, Katalase-artigen und Wasserstoffperoxid-zersetzenden Verbindungen unterscheidet, bleiben Mißverständnisse und Fehlinterpretationen bezüglich der Angaben verschiedener Arbeitsgruppen nicht ausgeschlossen. Die den Publikationen entnommenen Daten wurden, wenn möglich, zur Berechnung der dort teilweise nicht angegebenen Katalysatorumsatzzahlen (TON, *turn-over number*) verwendet, die einen Aufschluß über den Grad der Katalase-artigen Reaktion geben können. In der Regel wird die Wirksamkeit eines Katalysators jedoch an den Reaktionsgeschwindigkeiten gemessen.

1.2.2.1 „Freies“ Eisen als Katalysator

Das einfachste Katalysatormodell stellt „freies“, d. h. hydratisiertes Fe^{2+} oder Fe^{3+} dar. BARB *et al.* beschrieben bereits 1951 auf der Grundlage der Ergebnisse von Haber und Weiss den Mechanismus der Reaktionen von Fe^{2+} mit Wasserstoffperoxid, der bis heute Gegenstand von Diskussionen ist.^[16-18] Die vorgeschlagenen Reaktionsschritte sind im allgemeinen Schema 2 enthalten. MELNYK *et al.*^[7] beschrieben Fe^{2+} und Fe^{3+} im Zusammenhang mit Katalasemimetika als effektive

Katalysatoren bei einem $\text{pH} < 2$. Diese Autoren haben darauf hingewiesen, daß lediglich die Tendenz der Katalysatoren zur Hydrolyse Studien in physiologischen pH-Bereichen verhindert. Literaturdaten zeigen jedoch, daß man bei der Reaktion von „freiem“ Fe^{2+} und Fe^{3+} mit Wasserstoffperoxid nicht von einer Katalase-mimetischen Reaktion sprechen sollte.^[16] Die veröffentlichten Ergebnisse von BARB *et al.* für $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ entsprechen z. B. nur einem Wasserstoffperoxidumsatz von 2% und einer Umsatzzahl (TON) von lediglich 0.25.^{b)} Bei Anwesenheit von zusätzlichen Fe^{3+} - bzw. Cu^{2+} -Ionen in der Reaktionsmischung kommt es zu einem Anstieg der Sauerstoffbildung. Dabei ist ein größerer Effekt mit Cu^{2+} erkennbar. Dieser beruht aber vermutlich auf der im Vergleich zu Fe^{3+} schnelleren Reaktion von Cu^{2+} mit HO_2^\bullet -Radikalen. Diese beiden Reaktionen verstärken die scheinbar katalytische Reaktion nach Gleichung (viii) (Schema 2).

Neueste Untersuchungen zum Mechanismus der Fenton-Reaktion wurden von KREMER^[19], GOZZO^[20] und ENSING *et al.*^[18] veröffentlicht. Die Auswertung der dargestellten Ergebnisse zeigt ebenfalls, daß nicht von katalaseartig verlaufenden Reaktionen gesprochen werden darf.^{c)} Die oben genannten Voraussetzungen für eine solche Reaktion sind bereits aufgrund der von KREMER ermittelten geringen Sauerstoffausbeute und der daraus berechneten Umsatzzahl von ca. 0.8 nicht gegeben. Im Gegensatz dazu erwähnte TACHIEV^[21] jedoch, daß 1 mol Fe^{2+} die Zersetzung von bis zu 50 mol Wasserstoffperoxid katalysiert. Pro Katalysezyklus werden zwei Moleküle Wasserstoffperoxid umgesetzt. Die Zersetzung ist dabei aber stark abhängig vom pH-Wert, dem Oxidationszustand des Eisens und der Konzentration der Reagenzien.

GEORGE berechnete für Fe^{3+} -Ionen eine katalytische Aktivität bei pH 10, die der der Katalase entspricht.^[22] Dies gilt selbstverständlich nur unter der Voraussetzung, daß Fe^{3+} in alkalischer Lösung nicht als Hydroxid ausfällt und die für den sauren pH-Bereich ermittelte pH-Abhängigkeit der Aktivität auch im Alkalischen bestehen bliebe. Letzteres ist jedoch nicht zu erwarten.

b) Der Berechnung liegen folgende Daten zugrunde:

$4 \cdot 10^{-2}$ M $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ und 1.0 M H_2O_2 , $T = 0^\circ\text{C}$, pH-Bereich 1.3 - 1.8.

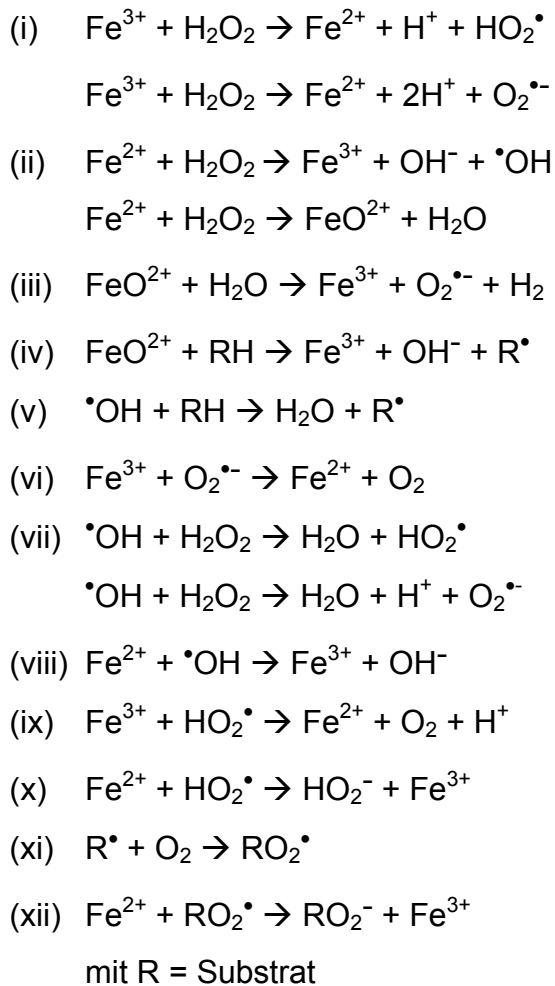
c) Die berechneten TON ergeben sich aus folgenden Literaturdaten:

$[\text{O}_2]$ nach 3 min: $5.2 \cdot 10^{-5}$ M $\text{O}_2 \hat{=} 9.6\%$ $[\text{H}_2\text{O}_2]_0$ -Verbrauch $\hat{=} \text{TON} = 0.5$

$[\text{O}_2]$ nach 13 min: $8.0 \cdot 10^{-5}$ M $\text{O}_2 \hat{=} 14.8\%$ $[\text{H}_2\text{O}_2]_0$ -Verbrauch $\hat{=} \text{TON} = 0.8$

mit $[\text{Fe}^{2+}]_0: 9.82 \cdot 10^{-5}$ M; $[\text{H}_2\text{O}_2]_0: 1.075 \cdot 10^{-3}$ M

Die Produkte aus der Wasserstoffperoxid-Zersetzung mit „freiem“ Eisen inklusive möglicher Folgereaktionen sind im Schema 2 in den Gleichungen (i)-(xii) zusammenfassend aufgeführt. Aufgrund der Komplexität sowie der pH-Abhängigkeit wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben. Dies gilt insbesondere, wenn zusätzlich Wasserliganden und einzelne Bindungsdissoziationsenergien berücksichtigt werden sollen.^[18]



Schema 2

Zusammenfassend kann die Zersetzung von Wasserstoffperoxid durch unkomplexiertes Eisen in Abhängigkeit vom pH-Wert, dem Oxidationszustand und der Konzentration der Reagenzien katalytisch verlaufen. Eine katalasemimetische Reaktion, allein in Hinblick auf die Bildung der Produkte Sauerstoff und Wasser, ist jedoch nicht gegeben.

1.2.2.2 Porphyrin-Komplexe als Katalysatoren

Systematische Studien an Eisen(III)-Systemen mit verschiedenen Liganden wurden ebenfalls durchgeführt. Das plausibelste Modell ist die katalaseprostetische Gruppe Eisen(III)-Protoporphyrin IX. Wird diese Gruppe vom Protein entfernt, behält sie erwartungsgemäß die Wasserstoffperoxid-zersetzende Eigenschaft. Das Protein allein besitzt diese Eigenschaft nicht.^[23]

Schwierigkeiten während der Untersuchungen von Hämin ergaben sich lt. Literatur durch die schlechte Wasserlöslichkeit und Alterung aufgrund von Autoxidation der Vinyl-Seitenkette im Porphyrin-Liganden. Weitere Probleme bereitete die verstärkte Aggregation von Hämin in Lösung. Die katalytische Aktivität von Hämin beruht vollständig auf der des Monomers. Die starke Tendenz zur Dimerisierung beeinträchtigt dabei die katalytische Aktivität erheblich.^[24] Eisen(III)-Ionen und Hämin (als Monomer) zeigen in ihrer katalytischen Aktivität ähnliche pH-Abhängigkeiten, während die Aktivität der Katalase pH-unabhängig ist (Abbildung 3).

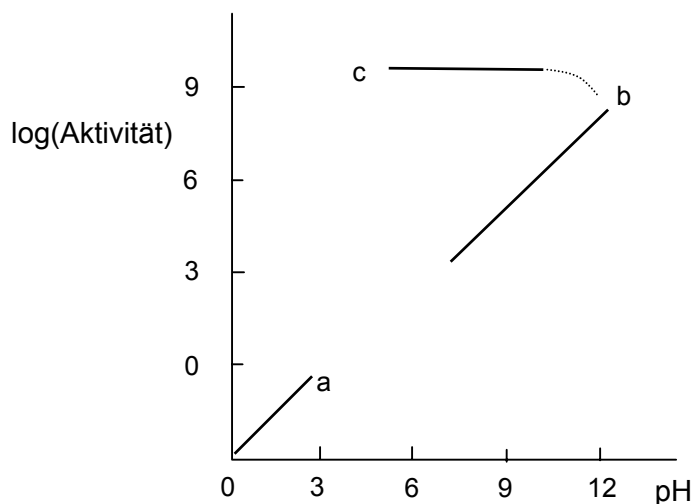
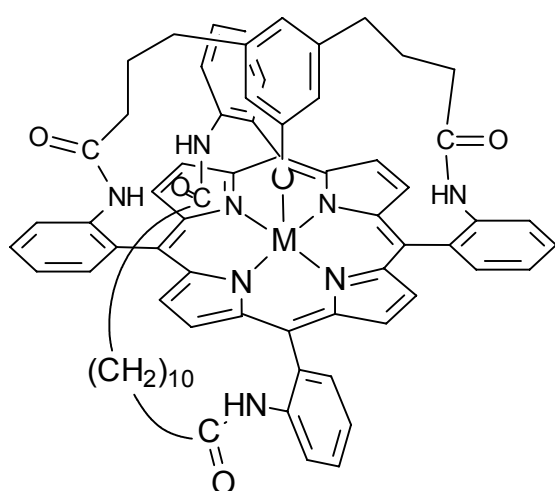
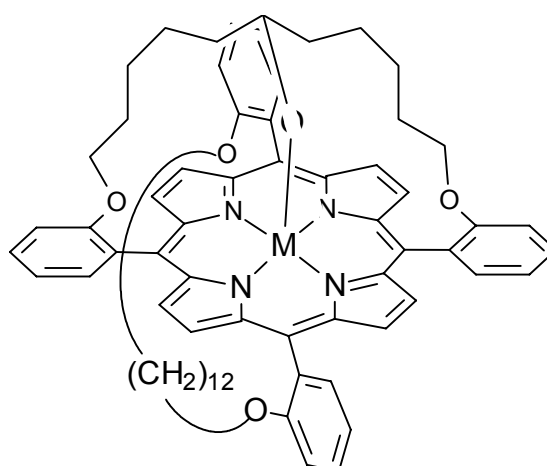


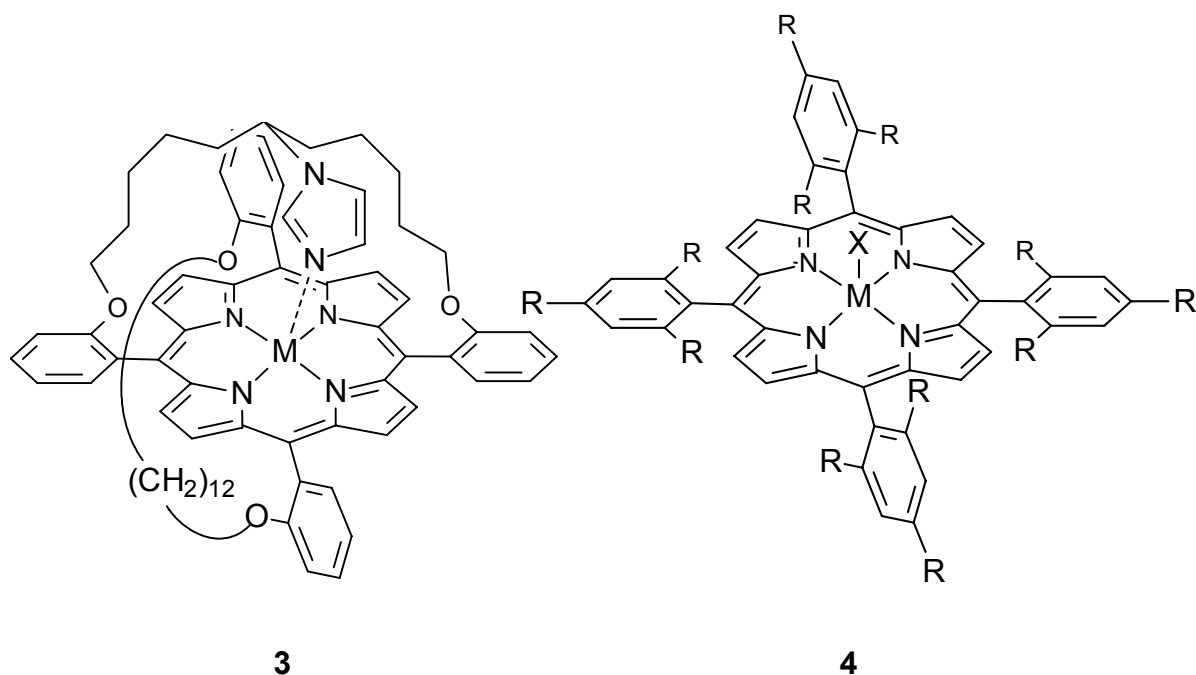
Abb. 3: Vergleich der spezifischen katalytischen Aktivität von Fe^{3+} -Ionen (a), Hämin (Monomer) (b) und Katalase (c) bei 0 °C als Funktion des pH-Wertes.

Die Gerade für die Aktivität von Hämin liegt nach Extrapolation leicht unter der von Fe(III) -Ionen, vermutlich aufgrund der Tatsache, daß Fe^{3+} sechs Substrat-bindende Positionen besitzt und das Ferrihäm-Monomer nur eine. BROWN argumentierte, daß eine Änderung der Fe(III) -Umgebung von hydratisiertem Fe^{3+} über Ferrihäm bis

Katalase keine essentielle Änderung des katalytisch aktiven Fe^{3+} bewirkt, sondern lediglich eine Reaktion bei höherem pH-Wert ermöglicht.^[25] Nach Extrapolation schneiden sich bei pH 13 die Geraden von Ferrihäm und Katalase. Die maximale Aktivität von Katalase liegt jedoch unter diesem pH-Wert, da hier die Katalase durch Dissoziation zerstört wird.

Als Enzymmimetika für eisenhaltige Katalasen wurden überwiegend Eisen-Porphyrine untersucht, die allerdings nur zu mechanistischen Studien als Modellsysteme eingesetzt wurden. Die katalasemimetischen Untersuchungen der abgebildeten Porphyrin-Systeme **1-4** ergaben die in der Tabelle 1 dargestellten Aktivitäten als Umsatzzahlen (TON).^[26] Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur unter einer Luftatmosphäre durchgeführt. Die Metallporphyrine wurden in Dichlormethan gelöst vorgelegt. Als Phasentransferkatalysator diente Benzyldimethyltetradecylammoniumchlorid (BDTAC). Die Zugabe von Imidazol erfolgte bei den Katalysatoren **2** und **4**, um eine Koordination der axialen Liganden zum zentralen Metallion zu gewährleisten. Nach Zugabe von wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung wurde die Sauerstoffentwicklung volumetrisch verfolgt. Bei der Beurteilung der Aktivitäten ist jedoch zu beachten, daß sich die verwendeten Konzentrationen der Edukte nicht im physiologisch relevanten Bereich befinden (s. Tabelle 1).

**1****2**



Tab. 1: Katalaseaktivität der Eisen- und Mangan-Porphyrine 1 – 4; [Katalysator] = 312 μM ; $[\text{H}_2\text{O}_2]$ = 214 mM

Katalysator	Sauerstoffentwicklung in % (TON)	
	M = Fe	M = Mn
1	21 (71)	26 (89)
2	18 (64)	28 (94)
3	-	39 (130)
4	10 (33)	40 (140)

Für die Verwendung von Eisen-Porphyrinen als potentielle Katalasemimetika ergaben sich folgende Nachteile:^[27]

- Die Verbindungen besitzen nur eine geringe Wasserlöslichkeit.
- Ein Überschuß an Wasserstoffperoxid in Abwesenheit von oxidierbaren Substraten bringt die Zersetzung des Liganden mit sich.
- Die Instabilität der Komplexe bei saurem pH-Wert führt zum Verlust des Eisens.

- Die Komplexe dimerisieren bei neutralem und basischem pH-Wert zu μ -Oxo-Verbindungen.
- Die Verbindungen tendieren sehr stark zur Aggregation.

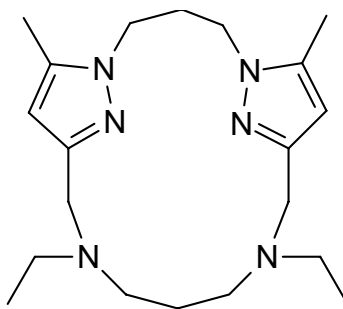
Wie die dargestellten Beispiele zeigen, bleiben aber vielfältige Möglichkeiten der Variation der Substituenten zur Verbesserung der gewünschten Eigenschaften.

Einige der genannten Nachteile gelten auch für das oben erwähnte, hydratisierte Fe^{3+} , wenn man die Katalase-mimetische Aktivität auf einen physiologischen pH-Wert extrapoliert. Daraus folgt, daß native Katalase zwei bedeutende funktionelle Eigenschaften aufweist, diese verhindern die Dimerisierung und agieren als interner Puffer.

Aufgrund der strukturellen Komplexität und der meist geringen Löslichkeit von Porphyrinen in wäßrigen Systemen hat diese Substanzklasse für praktische Anwendungen bis heute keine besondere Bedeutung erlangt.

1.2.2.3 Ruthenium-Komplexe als Katalysatoren

Die Reaktion von Wasserstoffperoxid mit Ruthenium-Komplexen in unterschiedlichen Oxidationsstufen wurden ebenfalls untersucht.^[28] Ru^{2+} -Komplexe von Makrozyklen des Typs **5**, die als agierende Ligandeneinheit zwei tertiäre Aminogruppen enthalten, wurden hinsichtlich ihrer katalasemimetischen Reaktion getestet. Bei einer Katalysatorkonzentration von $5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ erfolgt die vollständige Zersetzung von $10^{-2} \text{ M H}_2\text{O}_2$ innerhalb weniger Minuten^[29]. Es wurde darauf hingewiesen, daß Katalase nur 700 mal effizienter ist als der beste Ru(II) -Komplex. Das Ergebnis wurde u. a. in Phosphatpuffer pH 7.4 bei 25 °C mit den Anfangskonzentrationen $[\text{H}_2\text{O}_2] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ und $[\text{Ru(II)-Kat.}] = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ erhalten und ist somit als Katalasemimetikum einer der wenigen aussichtsreichen Kandidaten.

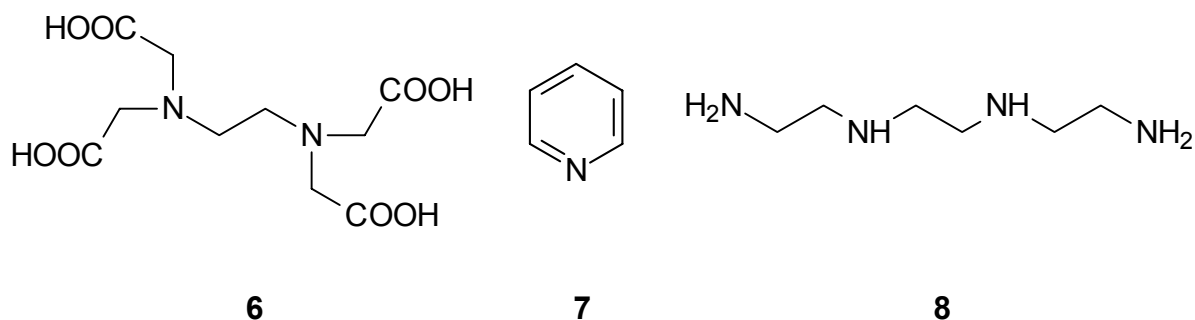
**5**

1.2.2.4 Kupfer-Komplexe als Katalysatoren

Potentiometrische Experimente mit einer Clark-Elektrode zur katalytischen Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch Cu^{2+} wurden auch mit Kupfer(II)sulfat durchgeführt.^{d)} Die Auswertung der in der Literatur abgebildeten Grafik ergibt eine maximale Sauerstoffentwicklung von $3.32 \cdot 10^{-4} \text{ M O}_2$ ^[30]. Entsprechend der eingesetzten Wasserstoffperoxid-Konzentration von $6.30 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ können bei einer angenommenen katalasemimetischen Reaktion jedoch maximal $3.15 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ Sauerstoff entstehen. Auf die Fehlergrenzen der Methode wird in der Arbeit leider nicht eingegangen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Wasserstoffperoxid-Zersetzung mit Kupfer-Komplexen ähnlich der Reaktion mit Eisen-zentrierten Verbindungen einem komplexen Mechanismus unterliegt, wobei die H_2O_2 -Konzentration nicht immer genau definiert wurden. Obwohl hier ein quantitativer H_2O_2 -Abbau unter Bildung von Sauerstoff mit Kupfer(II) im Unterschuß gezeigt wurde, ist ein Katalase-mimetischer Einsatz aufgrund des nicht physiologischen pH-Bereiches von 11-12 unwahrscheinlich. Auch die Reaktivität von Kupfer(II)-Komplexen gegenüber Wasserstoffperoxid ist stark vom koordinierenden Liganden [z. B. Ethylendiamin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure (EDTA) (**6**)^[31], Pyridin (**7**)^[32], Triethyltetramin (**8**)^[31]] abhängig. Die Redoxpotentiale der Komplexe sowie strukturelle Charakteristika stellen für die katalytische Aktivität bedeutende Faktoren dar. So weisen zweikernige Komplexe mit einem geeigneten Cu-Cu-Abstand bessere H_2O_2 -zersetzende Eigenschaften auf als einkernige Komplexe.^[33] Andererseits findet

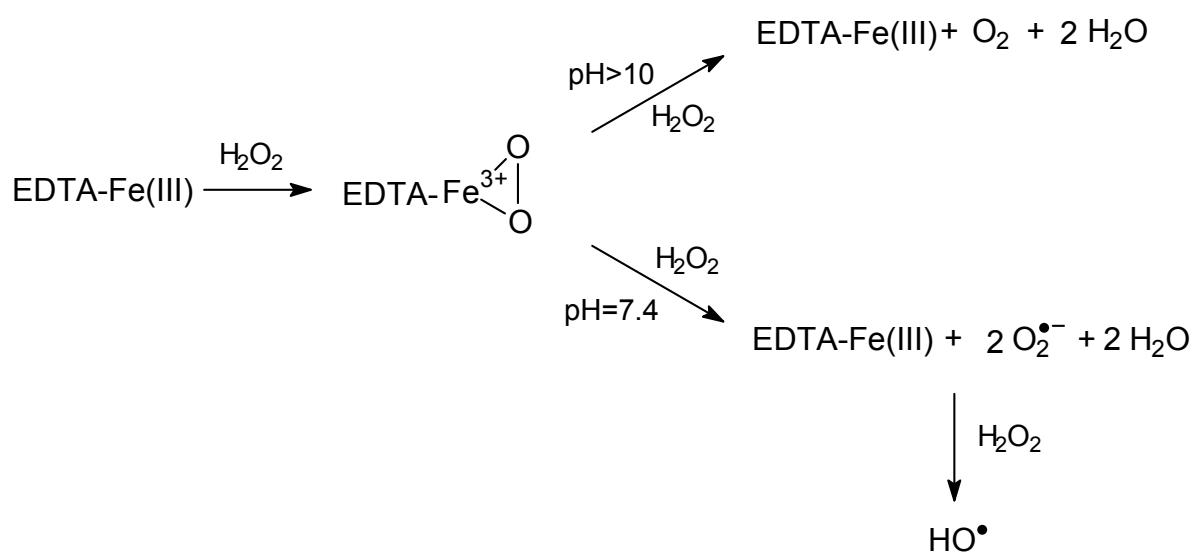
^{d)} Bedingungen: $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 6.3 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $[\text{CuSO}_4]_0 = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$; $[\text{NaOH}]_0 = 8 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; RT od. 26°C , pH 11-12.

man auch Hinweise darüber, daß einkernige Kupfer-Komplexe eine Katalase-Aktivität aufweisen und die entsprechenden zweikernigen nicht.^[31]



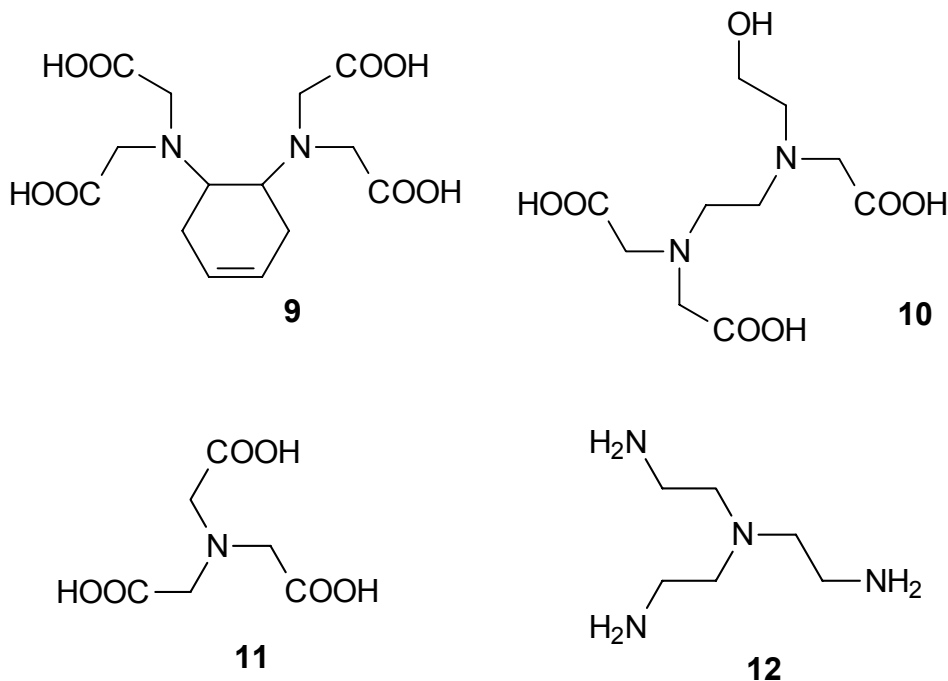
1.2.2.5 Nicht-makrozyklische Eisen-Komplexe als Katalysatoren

Es wurden bereits eine Reihe nicht-makrozyklischer Liganden mit Stickstoff und Sauerstoff als Donatoratome auf ihre katalasemimetische Aktivität hin untersucht.^[34] Viele von diesen Verbindungen sind als klassische Eisen-Chelatoren bekannt. So ist Eisen(III)-EDTA ein effektives Katalasemimetikum bei pH 9.0 – 10.5. Bei niedrigeren, d. h. auch physiologischen pH-Werten kommt es jedoch neben der Sauerstoffentwicklung zur Zersetzung des Liganden in Kohlendioxid und Ammoniak. Eisen fällt dabei als Hydroxid aus. Die Anwesenheit von organischen Substraten kompliziert das System, da auch deren Oxidation möglich ist und somit die Geschwindigkeit der Wasserstoffperoxid-Zersetzung verändert wird. Die pH-abhängige Reaktion von Fe(III)-EDTA mit H_2O_2 ist in Schema 3 dargestellt.^[35]

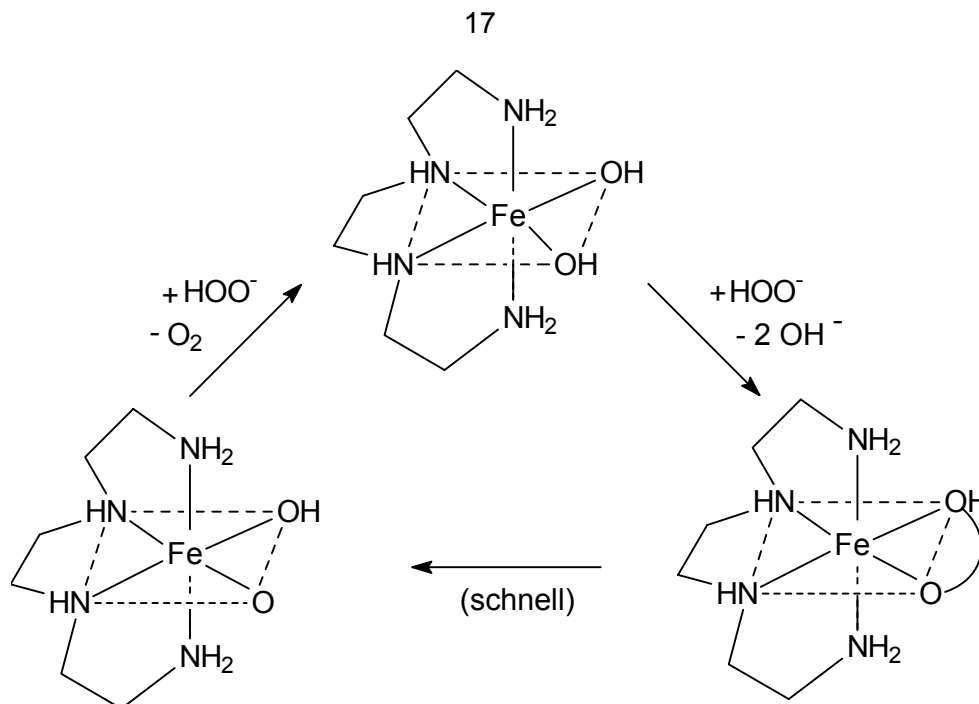


Schema 3

Weitere beschriebene Eisen(III)-Liganden sind Cyclohexendiamintetraessigsäure (**9**), *N*-Hydroxyethylethylendiamintriessigsäure (**10**) und Nitrilotriessigsäure (**11**). Die daraus erhaltenen Eisen(III)-Komplexe zeigen ebenfalls Wasserstoffperoxid-zersetzende Eigenschaften in ähnlichen pH-Bereichen wie der EDTA-Komplex. Sie zeigen jedoch ein wesentlich komplizierteres kinetisches Verhalten.^[7]



Ein weiterer beschriebener synthetischer Katalysator ist der Eisen(III)-Komplex mit Triethylentetramin (**8**) bei pH 10 (Schema 4). Vier der oktaedrischen Orbitale von Fe(III) bilden mit dem Tetramin eine koordinative Bindung. Die beiden übrigen Orbitale werden zur Koordination mit Hydroxid- oder Hydroperoxid-Ionen verwendet. Die O-O-Bindung der im Schema 4 unten rechts stehenden Verbindung ist zu kurz, um eine maximale Überlappung der bindenden d-Orbitale von Fe(III) und dem zweizähnigen Liganden zu ermöglichen. Aufgrund dessen steht diese Bindung unter Spannung und macht sie gegenüber der Reaktion mit einem weiteren Molekül Wasserstoffperoxid unter Sauerstoffabspaltung reaktiver.^[36]

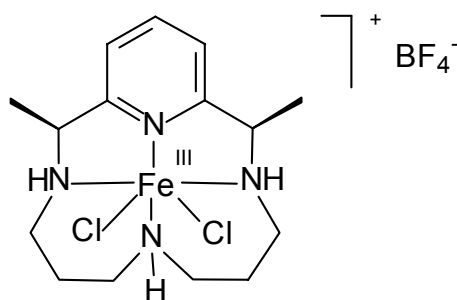


Schema 4

Der Eisen(III)-Komplex von Tris-2-aminoethylamin (**12**) soll ähnliche katalytische Eigenschaften aufweisen. Unter biologischen pH-Bedingungen kommt es allerdings zur Zersetzung des Liganden, und Fe^{3+} wird hydratisiert. Generell ist festzuhalten, daß der Einsatz der vorgestellten Eisen-Komplexe als Katalasemimetika unter physiologischen Bedingungen nicht möglich ist.

1.2.2.6 Makrozyklische Nicht-Häm-Eisenverbindungen als Katalysatoren

Systematische Studien zum Design von Katalasemimetika auf der Basis von Nicht-Häm-Eisenverbindungen sind selten. In saurer, gepufferter Lösung wurde der synthetische, makrozyklische Eisen(III)-Komplex **Fe(III)13** als Komplex mit Katalase- und Peroxidase-mimetischen Eigenschaften beschrieben.^[7,37]



Fe(III)13

Die Kinetik der Wasserstoffperoxid-Zersetzung wurde von MELNYK *et al.*^[7] durch Messung der Anfangsgeschwindigkeiten der Sauerstoffentwicklung studiert. Die quantitative Bestimmung erfolgte über ein Vakuumsystem mit bekanntem Volumen durch Druckmessungen. Es wurden folgende Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeit untersucht:

- [Katalysator]: $7.2 \cdot 10^{-5} \text{ M} - 1.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$
- $[\text{H}_2\text{O}_2]$: $6.8 \cdot 10^{-2} \text{ M} - 3.6 \cdot 10^{-1} \text{ M}$
- pH-Bereich: 3.94 – 5.10
- Temperaturbereich: 8 °C – 32 °C

Die katalytische Aktivität wurde nach Extrapolation auf pH 7 zu $k(\text{Fe(III)13} + \text{H}_2\text{O}_2) = 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bestimmt.^{e)} Der Literatur ist nicht zu entnehmen, wie groß die absolute Menge des gebildeten Sauerstoffs war. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, daß die beobachtete Stöchiometrie, der des Katalase-Mechanismus entspricht. Die strukturelle Anordnung (die Chlorid-Liganden stehen in *cis*-Position) ist vermutlich ein entscheidendes Merkmal für die Aktivität. Oxidationsstudien wurden mit verschiedenen aromatischen Substraten (Toluol, Benzol, Chlorbenzol, Acetanilid, Nitrobenzol) durchgeführt.^{f)}

Zusammenfassend wurde der Makrozyklus **Fe(III)13** als realistisches Enzym-Modell bezeichnet. Die Selektivität der Reaktion beruht wahrscheinlich auf der Bildung eines intermediären Komplexes und nicht auf der Bildung von freien Hydroxylradikalen.^[37]

1.2.2.7 Allgemeine Reaktionen von Eisenverbindungen mit Sauerstoffspezies

Eine Übersicht über mögliche Reaktionen einiger Eisenspezies mit verschiedenen Sauerstoffspezies, jeweils mit biologisch relevantem Beispiel, ist in Tabelle 2 dargestellt. Hierdurch wird noch einmal die Komplexität der häufig ineinandergreifenden Reaktionen verdeutlicht.

^{e)} Die Geschwindigkeit wurde durch Verwendung einer Katalysator-Konzentration von $6.58 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ bei pH 4.61 und variierenden $[\text{H}_2\text{O}_2]$ -Anfangskonzentration erhalten.

^{f)} Die verwendete Standardmethode beruhte auf folgende Bedingungen: [Katalysator] = 0.1 mM; H_2O_2 im Überschuß; pH-Wert = 4.65; Raumtemperatur; Analyse der Oxidationsprodukte mit HPLC.

Tab. 2: Redoxreaktionen von verschiedenen Eisen- und Sauerstoffspezies^[35]

Reduk- tionsmittel*	Oxidations- mittel	n(e ⁻)**	Reaktion	Beispiel
LFe(II)	O ₂	1	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(III)} + \text{O}_2^{\bullet-}$	Autoxidation
	O ₂	3	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2 \xrightarrow{2\text{H}^+, \text{e}^-} \text{L}^+\text{Fe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$ \updownarrow LFe(V)=O	Cytochrom P450
	O ₂ ^{•-}	1	$\text{LFe(II)} + \text{O}_2^{\bullet-} \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{LFe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2$	Fe-SOD (2. Schritt)
	H ₂ O ₂	1	$\text{LFe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(III)} + \text{HO}^- + \text{HO}^\bullet$	Fenton
	H ₂ O ₂	2	$\text{LFe(II)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{LFe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$	Fe-EDTA
LFe(III)	H ₂ O ₂	2	$\text{LFe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{L}^+\text{Fe(IV)=O} + \text{H}_2\text{O}$ $\begin{array}{ccc} -\text{H}^+ \downarrow & & +\text{H}^+ \nearrow \\ & \text{Fe(III)-OOH} & \updownarrow \\ & & \text{LFe(V)=O} \end{array}$	Katalase/ Peroxidase
O ₂ ^{•-}	LFe(III)	1	$\text{O}_2^{\bullet-} + \text{LFe(III)} \rightarrow \text{O}_2 + \text{LFe(II)}$	Fe-SOD/Haber- Weiss (1. Schritt)
H ₂ O ₂	L ⁺ Fe(IV)=O	2	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{L}^+\text{Fe(IV)=O} \rightarrow$ $\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 + \text{LFe(III)}$	Katalase
D:	LFe(IV)=O	1	$\text{D} + \text{LFe(IV)=O} \xrightarrow{2\text{H}^+} \text{D}^\bullet + \text{H}_2\text{O} + \text{LFe(III)}$	Peroxidase
		2	$\text{D} + \text{LFe(IV)=O} \rightarrow \text{DO}^+ + \text{LFe(II)}$	System von Groves
	L ⁺ Fe(IV)=O	1	$\text{D} + \text{L}^+\text{Fe(IV)=O} \rightarrow \text{D}^\bullet + \text{LFe(IV)=O}$	Peroxidase
	LFe(V)=O	2	$\text{D} + \text{LFe(V)=O} \rightarrow \text{DO} + \text{LFe(III)}$	Monooxygenase

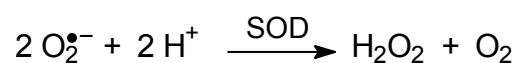
(* D = Nukleophil, L = Ligand; ** Anzahl der übertragenen Elektronen)

Grundsätzlich ist festzustellen, daß zwei mögliche Reaktionsmechanismen für die Zersetzung von Wasserstoffperoxid bei Anwesenheit von Übergangsmetall-Komplexen postuliert werden. Der erste ist ein Radikal-Mechanismus (*outer sphere*), wie er von HABER und WEISS vorgeschlagen wurde.^[17] Das entscheidende Merkmal dieses Mechanismus ist die Bildung von Hydroxyl- und Hydroperoxyl-Radikalen, die zum Redoxzyklus, z. B. von $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ führen. Der zweite ist der Peroxid-Komplex-Mechanismus von KREMER und STEIN.^[38] Der signifikante Unterschied zum Radikal-Mechanismus ist hier die Zwei-Elektronen Oxidation von Fe^{3+} zu formal Fe^{5+} , verbunden mit dem Bruch der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung des Peroxids. Die Meinungen über den jeweils tatsächlich vorliegenden Mechanismus sind bis heute kontrovers und werden sicher auch in Zukunft Gegenstand intensiver Diskussionen sein.

1.2.3 SUPEROXID UND SUPEROXIDDISMUTASE IN BIOLOGISCHEN SYSTEMEN

Das Superoxid-Radikalanion kann u. a. von aktivierten Leukozyten und Endothelzellen gebildet werden. Im Vergleich zu anderen Sauerstoff-zentrierten Radikalen ist Superoxid relativ wenig reaktiv. Es wird aber angenommen, daß es bei ischämischen Erkrankungen infolge einer Reperfusion sowie bei Entzündungen und Gefäßkrankheiten, aber auch bei Krebs und AIDS als Mediator wirkt.^[39] Mit Stickstoffmonoxid (NO) kann es zum schädigend wirkenden Peroxynitrit (Peroxonitrit, ONOO^-) reagieren.

Potentiell toxische Sauerstoffspezies und deren Derivate müssen auf verschiedenen Stufen ihrer Entstehung oder ihrer Reaktion mit Biomolekülen gehemmt oder blockiert werden. Ein wichtiges Entgiftungsenzym stellt neben den Katalasen die Klasse der Superoxiddismutasen dar. Die Funktion der als SOD bezeichneten Metalloenzyme besteht in der Disproportionierung (Dismutation) des Superoxid-Radikalanions in Wasserstoffperoxid und molekularen Sauerstoff entsprechend folgender Reaktionsgleichung.^[2]



Es wurden natürliche SODs mit redoxaktivem Kupfer-, Mangan, Eisen- und Nickel-Zentrum charakterisiert. Cu/Zn-haltige Formen sind im extrazellulären Raum sowie

im Cytosol von Eukaryonten zu finden, während Mn-SOD in den Mitochondrien aller Säugetierzellen vorkommen. Nur anaerobe Prokaryonten enthalten, sofern sie SOD-Aktivitäten zeigen, eisenhaltige Superoxiddismutase. Ni-SOD wurde erst vor wenigen Jahren in Bakterien (*Streptomyces griseus*) entdeckt.^[40]

1.2.3.1 Natürliche Kupfer-haltige SODs

Kupferhaltige SODs sind alle aus zwei identischen Untereinheiten zusammengesetzt, die jeweils ein Kupfer und ein Zink-Atom enthalten. Die Struktur von Superoxiddismutase aus Rindererythrocyten wurde durch Röntgenbeugungsexperimente erhalten (Abbildung 4). Danach enthält das Polypeptid-Rückgrat eine Region aus acht antiparallelen Faltblattketten. Im Cu₂Zn₂SOD-Protein bilden zwei dieser Einheiten ein Dimer. Das Cu(II)-Ion ist an vier Histidin-Seitenketten und an einem fünften, axialen Wasserliganden koordiniert. Der Zugang zum Kupferatom ist von einer Seite der CuN₄-Ebene her völlig blockiert. Die andere Seite ist über einen konischen Kanal, der am Kupferatom ca. 4 Å weit ist und sich an der Proteinoberfläche hin öffnet, zugänglich. Positiv geladene Aminosäure-Seitenketten kleiden den Kanal aus. Ein benachbarter, konservierter Glu-131-Rest neutralisiert die Ladung zum Teil und ist am Aufbau eines elektrostatischen Feldgradienten beteiligt, der das O₂^{•-}-Radikalanion zum aktiven Zentrum hinlenkt.

Die prosthetische Gruppe enthält neben Cu²⁺ auch Zn²⁺. Das Zink ist tetraedrisch von drei Histidin-Einheiten sowie der Carboxylat-Gruppe von Asp-81 koordiniert, wobei eine Histidin-Gruppe eine Brücke zum Kupfer(II)-Ion bildet und somit ein Imidazolat-verbrücktes, dimetallisches Zentrum entsteht.^[2] Die Funktion des Zinks im aktiven Zentrum ist nicht eindeutig geklärt. Zn²⁺ beeinflusst nicht die Aktivität des Enzyms, ist aber an der Erzeugung des elektrischen Feldgradienten beteiligt. Seine zentrale Rolle beruht wahrscheinlich auf einer thermischen Stabilisierung des Enzyms und einem Erhalt der Aktivität über einen weiten pH-Bereich (pH 4.5–10.0).^[41]

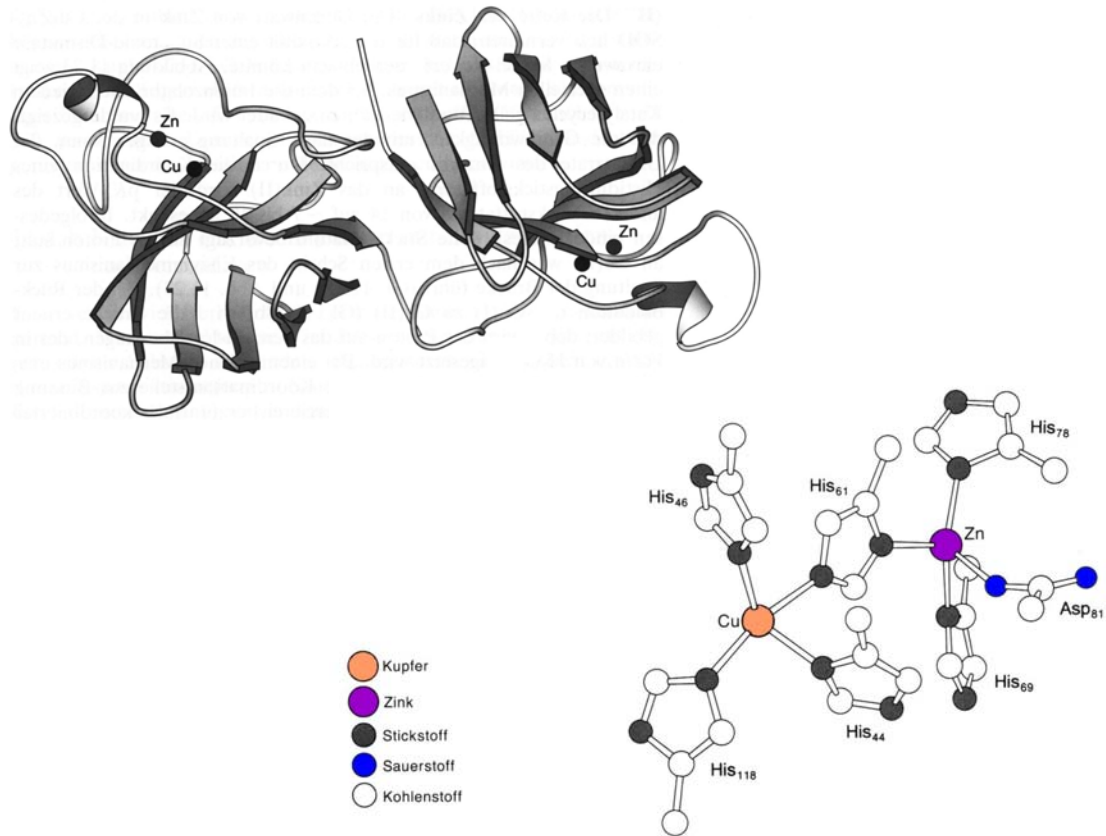


Abb. 4: Struktur der Kupfer-Zink-SOD mit katalytischem Zweimetall-Zentrum

Die Geschwindigkeit der enzymkatalysierten Reaktion des Superoxid-Radikalanions bei physiologischem pH beträgt $k(\text{SOD} + \text{O}_2^{\bullet-}) = 2 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, die der unkatalysierten Disproportionierung $k(\text{O}_2^{\bullet-} + \text{O}_2^{\bullet-}) = 4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und ist damit ebenfalls sehr schnell.^[2,42] Superoxiddismutasen sind aber in lebenden Organismen notwendig, da die Konzentration des Superoxid-Ions *in vivo* so gering ist, daß es bereits vor der Disproportionierung mit dem biologischen Gewebe reagieren und dieses schädigen würde. Außerdem liegt der gebildete Sauerstoff aus der unkatalysierten Reaktion anfänglich im Singulett-Zustand vor, der wesentlich reaktiver ist [$\Delta E(\text{S-T}) = 96 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]^[43] als Sauerstoff im Triplett-Grundzustand, wie er bei der katalytischen Reaktion gebildet wird. Singulett-Sauerstoff ist z. B. in der Lage ungesättigte Fettsäuren sehr schnell zu oxidieren.^[44]

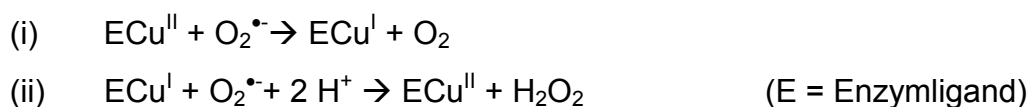
Die unkatalysierte Dismutation folgt einer Reaktion zweiter Ordnung, die Halbwertszeit ist somit umgekehrt proportional zur Anfangskonzentration. In Abwesenheit von Radikalfängern ergibt sich dadurch bei einer Anfangskonzentration

von 10^{-4} M $O_2^{\bullet-}$ eine Halbwertszeit von ca. 0.125 s, bei einer Anfangskonzentration von 10^{-10} M beträgt die Halbwertszeit jedoch 34 Std. Bei einer Bildungsrate für $O_2^{\bullet-}$ von ca. $24 \text{ nmol min}^{-1} \text{ g}^{-1}$, wie sie z. B. in der Säugetierleber bestimmt wurde, ergäbe sich eine intramitochondriale Konzentration von ca. 10^{-11} M $O_2^{\bullet-}$. Eine andere Situation ergibt sich aber bei Anwesenheit von SOD. Die enzymkatalysierte Reaktion ist eine Reaktion pseudo-erster Ordnung. Die Halbwertszeit ist von der $O_2^{\bullet-}$ -Anfangskonzentration unabhängig, wenn eine durchschnittliche, konstante SOD-Konzentration in Zellen aerober Gewebe von 10^{-5} M angenommen wird. Die enzymkatalysierte Reaktion wäre somit unter diesen Bedingungen 10^6 mal schneller als die Spontanreaktion, woraus die enorme Bedeutung des Enzyms hervorgeht.^[9]

Freie Metall-Ionen können die Reaktion ebenfalls effizient katalysieren. Die Geschwindigkeit der Kupfer-katalysierten Reaktion beträgt $4 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Man nimmt aber an, daß die Konzentration ungebundenen Kupfer(II)- oder Eisen(III)-Kationen in lebenden Systemen für eine alternative SOD-Aktivität viel zu gering ist.

Die enzymatische Reaktion zwischen SOD und dem Superoxid-Radikalanion ist eine Redoxreaktion. Die oxidierte Form von SOD oxidiert Superoxid zu molekularem Sauerstoff und die reduzierte Form von SOD reduziert Superoxid (oder die konjugierte Säure HO_2^{\bullet}) zum Peroxid. Das Redoxpotential eines SOD-mimetischen Metallkomplexes muß demnach zwischen dem Redoxpotential für die Reduktion und Oxidation des Superoxid-Radikalanions liegen. Aus thermodynamischen Gründen kann jedes Metall-Ion, das zu Ein-Elektronen-Redoxübergängen mit einem Potential in den Grenzen $-0.3 \text{ V} \leq E^0 \leq +0.9 \text{ V}$ fähig ist, als Superoxiddismutase wirken.

Der Katalysemechanismus der CuZn-SOD besteht aus zwei diffusionskontrollierten Schritten, die im folgenden vereinfacht dargestellt sind^[45]:



Da das Kupfer-Ion zwischen seinen beiden Oxidationsstufen hin- und herspringt, wird hier zuweilen von einem "Ping-Pong"-Mechanismus gesprochen. Die Protonierung in (ii) ermöglicht beide Schritte aus thermodynamischer Sicht.

Der vorgeschlagene, detaillierte Mechanismus von HART *et al.*^[46] basiert auf verschiedenen kristallografischen und spektroskopischen Analysen (z. B. ESR) sowie drei röntgenkristallografisch bestimmten Hefe-CuZnSOD-Strukturen. Die Abbildung 5 zeigt die schematische Darstellung des zur Zeit akzeptierten Katalysezyklus von CuZn-Superoxiddismutase.

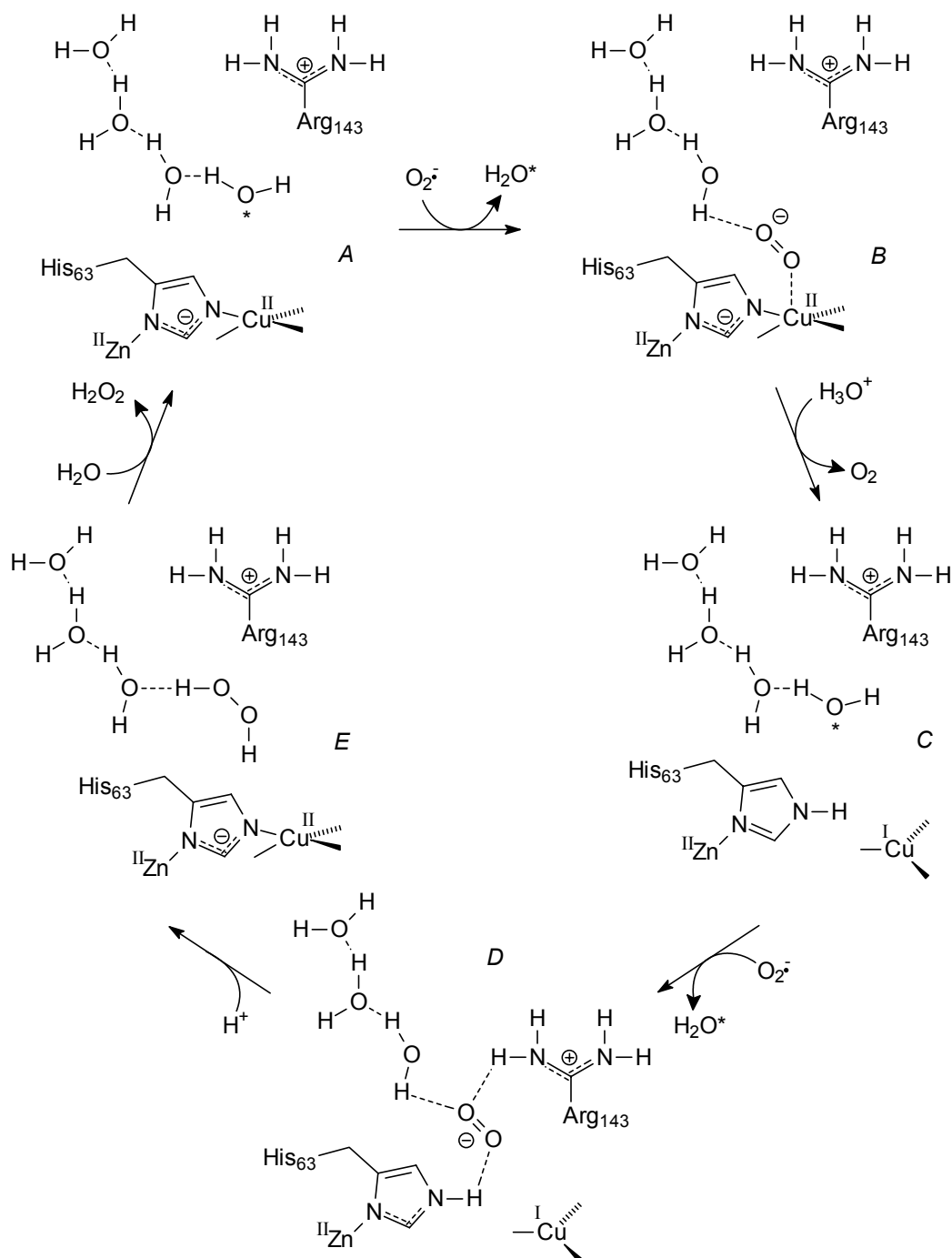


Abb. 5: Schematische Darstellung des Katalysezyklus von CuZn-Superoxiddismutase nach HART *et al.*^[46]

Abschnitt *A* stellt den „SOD-Cu(II)-Ruhezustand“ dar. Das Kupfer-Ion liegt in einer verzerrten, quadratisch planaren Konformation vor, die für Cu(II)-Ionen charakteristisch ist. Unter *B* ist der „SOD-*inner-sphere*-Elektronentransfer-Zustand“ abgebildet. Superoxid tritt in die Kavität des aktiven Zentrums ein, ersetzt dort das in Abbildung 5 markierte Wassermolekül (H_2O^*), bindet direkt an Cu(II) und gibt ein Elektron ab. Der „Cu(I)-Ruhezustand“ unter *C* beschreibt den Aufbruch der Histidinbrücke; Sauerstoff diffundiert aus dem Kanal der aktiven Seite und H_2O^* tritt wieder ein. Das Stickstoffatom von His63 nimmt ein Proton aus der Umgebung auf. Kupfer liegt hier in einer trigonal-planaren Konformation vor, die für Cu(I) charakteristisch ist. *D* stellt den „SOD-*outer-sphere*-Elektronentransfer-Zustand“ dar. Das Superoxid-Radikalanion erreicht das aktive Zentrum, ersetzt H_2O^* und bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu benachbarten Wassermolekülen und den Protonen der Stickstoffatome von His63 und Arg143 aus. In *E* kommt es schließlich zur Vervollständigung des Katalysezyklus. Das Superoxid-Radikalanion nimmt ein Elektron vom Kupfer(I)-Ion und zwei Protonen von Wasser und His63 unter Bildung von Wasserstoffperoxid und Kupfer(II) auf. Dieses diffundiert von der aktiven Seite weg und H_2O^* tritt wieder ein. Die Imidazolatbrücke wird zurückgebildet, und die Kupferumgebung nimmt wieder die quadratisch-planare Konformation an. Die Wassermoleküle bilden über Wasserstoffbrücken Ketten, die in diesem Reaktionsschritt für den Protonentransport verantwortlich gemacht werden (Protonenshuttle).

1.2.4 SOD-MIMETIKA

Der Einsatz von Superoxiddismutase zu Therapie Zwecken ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit ($t_{1/2} \approx 1 \text{ min}$) im Plasma (Ausscheidung über die Niere) eingeschränkt. Außerdem können sie Zellmembranen nicht durchdringen und sind somit ausschließlich extrazellulär aktiv. SOD-Mimetika (SODm) mit geringem Molekulargewicht sind deshalb von großem pharmazeutischem Interesse. An sie wird neben einer hohen katalytischen Aktivität unter physiologischen Bedingungen die Anforderung erhoben, daß sie den intrazellulären Raum erreichen können, keine Immunogenität aufweisen, eine hohe kinetische Stabilität sowie eine längere Halbwertszeit besitzen, die Möglichkeit einer oralen Aufnahme bieten und wenig kostenintensiv sind. Weiterhin darf ein Mimetikum nicht mit anderen kleinen

Molekülen, wie Wasserstoffperoxid oder Peroxynitrit, reagieren, um noch schädlichere Produkte wie z. B. Hydroxylradikale ($\cdot\text{OH}$) oder Stickstoffdioxidradikale ($\text{NO}_2\cdot$) zu bilden.

Eine Reihe von Cu-, Mn- und Fe-Komplexen von Porphyrinen und anderen Makrozyklen zeigen eine SOD-ähnliche Aktivität. Im folgenden Abschnitt wird aufgrund der Fülle von Literaturdaten bezüglich SOD-mimetischer Untersuchungen lediglich beispielhaft auf ausgewählte Verbindungsklassen eingegangen. Die katalytischen Aktivitäten werden je nach Meßmethode als Reaktionsgeschwindigkeiten (v) oder IC_{50} -Werte angegeben. Es wurden von den jeweiligen Autoren jedoch nicht notwendigerweise beide Angaben gemacht. Man unterscheidet im allgemeinen zwischen direkten und indirekten Untersuchungsmethoden. Letztere verwenden zusätzlich ein Reportermolekül, z. B. Ferricytochrom c, das von Superoxid reduziert werden kann. Die reduzierte Form wird dann spektrophotometrisch oder durch Fluoreszenzmessungen detektiert. Das Maß der Inhibierung der Reduktion gibt dann Hinweise auf die SOD-mimetische Aktivität. Die chemische Korrespondenz vermittelt jedoch den Eindruck, daß indirekte Methoden nur eine eingeschränkte Akzeptanz erfahren, da mit diesen Untersuchungen keine echten Geschwindigkeitskonstanten bestimmt werden können. Es sei allerdings darauf hingewiesen, daß hiermit die Untersuchung von Verbindungen ermöglicht wird, die lediglich eine geringe SOD-mimetischen Aktivität aufweisen. Ergebnisse aus indirekten Methoden müssen jedoch genauestens überprüft werden, um Artefakte ausschließen zu können.

Für eine Beurteilung der Qualität der Komplexe ist der Vergleich zu natürlichen Superoxiddismutasen zwingend notwendig, wobei die Art der Superoxidbildung und Detektion, wie oben erwähnt, maßgeblich ist. In der Literatur sind folgende Aktivitätsangaben der Enzyme zu finden:

$$v(\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}) = 2 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} [39]$$

$$v(\text{FeSOD}) = 3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} [39,47]$$

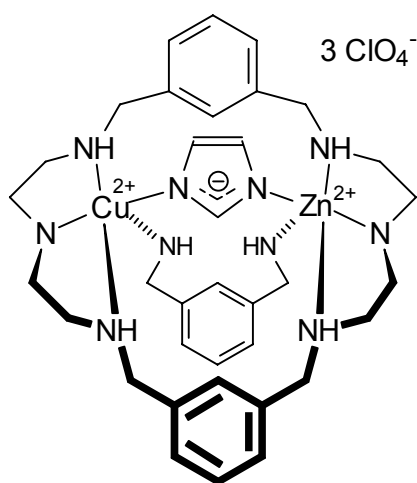
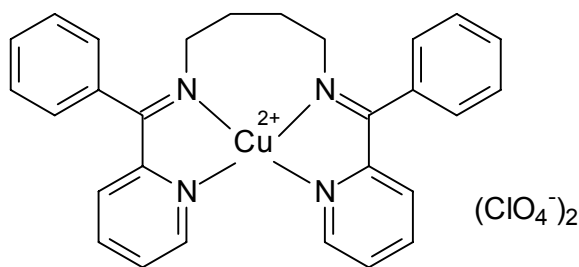
$$IC_{50}(\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}) = 4 \cdot 10^{-8} \text{ M} [48] \quad (50\% \text{ Inhibierung der Formazan-Bildung aus NBT})$$

$$IC_{50}(\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}) = 8.4 \cdot 10^{-9} \text{ M} [49]$$

$$IC_{50}(\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}) = 5.9 \cdot 10^{-9} \text{ M} [50]$$

1.2.4.1 Kupfer-haltige SOD-Mimetika

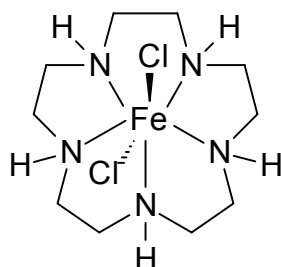
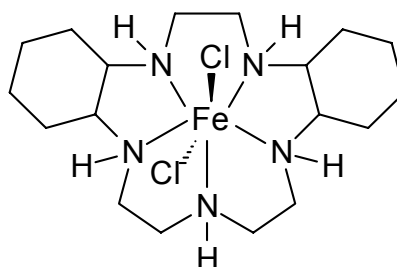
In den siebziger und achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts beschäftigte sich die Mehrzahl der Publikationen mit Untersuchungen von Kupfer(II)-Komplexen als SOD-Mimetika. Diese Studien wurden häufig von der Schwierigkeit begleitet, daß hydratisierte Cu(II)-Ionen bereits sehr gute Katalysatoren sind und so die Frage bestehen bleibt, ob die eingesetzten Kupfer-Komplexe oder nur geringe Verunreinigungen an freiem Metall oder durch Dissoziation des Komplexes freigesetztes Cu²⁺ für die Reaktion verantwortlich sind. Der Imidazolat-verbrückte zweikernige Kupfer(II)-Komplex **14** wurde in Anlehnung an natürliche CuZnSOD von PIERRE *et al.*^[51] synthetisiert und weist über einen großen pH-Bereich sehr gute SOD-Aktivitäten auf. Dies gilt insbesondere, wenn zwei Kupferzentren enthalten sind (pH 4.5 – 12). Die Geschwindigkeit der Reaktion nach einer Kinetik pseudo-erster Ordnung mit Superoxid wurde zu $k = 1.9 \pm 0.4 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bestimmt. Das Ergebnis wurde mittels Pulsradiolyse erhalten und bestätigte frühere Daten der indirekten Methode mit Nitroblau Tetrazolium (NBT, s. Kapitel 4.2).

**14****15**

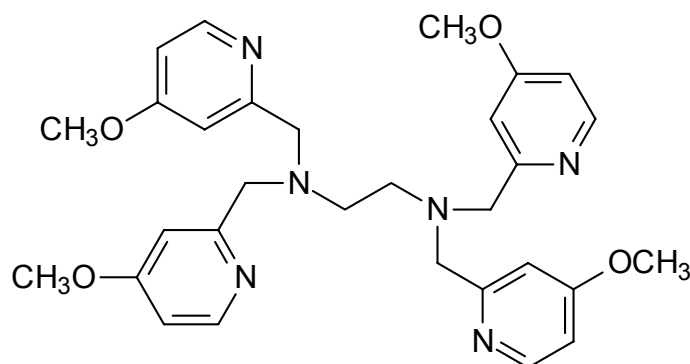
Die SOD-Aktivität des Komplexes **15** wurde pulsradiolytisch in Anwesenheit eines vierfachen Überschusses an EDTA zu $k = 4.8 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bestimmt. Indirekte Messungen mit NBT ergaben für die 50%ige Inhibierung der NBT-Reduktion einen Wert von $IC_{50} = 0.27 \text{ } \mu\text{M}$.^[49] Alle untersuchten entzündungshemmenden Medikamente auf der Basis von Kupfer-Komplexen sollen ebenfalls eine SOD-mimetische Aktivität aufweisen.^[52]

1.2.4.2 Eisen-haltige SOD-Mimetika

Einige Eisen(II) und Eisen(III)-Komplexe wurden als SOD-Mimetika beschrieben, obwohl ihre Aktivität häufig nicht direkt gemessen wurde. Da Eisen(II)-Komplexe an der Luft extrem oxidationsempfindlich sind, wurden vorzugsweise Eisen(III)-Komplexe untersucht. Die katalytischen Geschwindigkeitskonstanten der Eisen-Komplexe **16** und **17** betragen $k(\mathbf{16}) = 0.81 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ und $k(\mathbf{17}) = 1.42 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei pH 7.8, während die Aktivität der natürlichen Fe-SOD $k(\text{Fe-SOD}) = 3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ beträgt. Die Einführung der Cyclohexyl-Substituenten führte gegenüber **16** zu einer wesentlichen Erhöhung der Stabilität in Lösung.^[47]

**16****17**

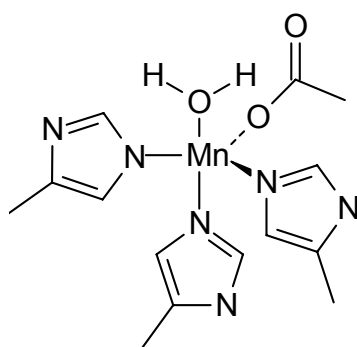
Fe(III)-EDTA katalysiert die Dismutation von Superoxid mit einer um den Faktor 10^3 geringeren Geschwindigkeit als die natürlichen Enzyme.^[53] Die von TAMURA *et al.* ermittelte SOD-Aktivität des Eisen(II)-Komplexes von Tetrakis-*N,N,N',N'*-(4-methoxy-2-pyridylmethyl)ethylenediamin (**18**) wird mit $IC_{50} = 0.1 \text{ } \mu\text{M}$ angegeben.^[54]

**18**

1.2.4.3 Mangan-haltige SOD-Mimetika

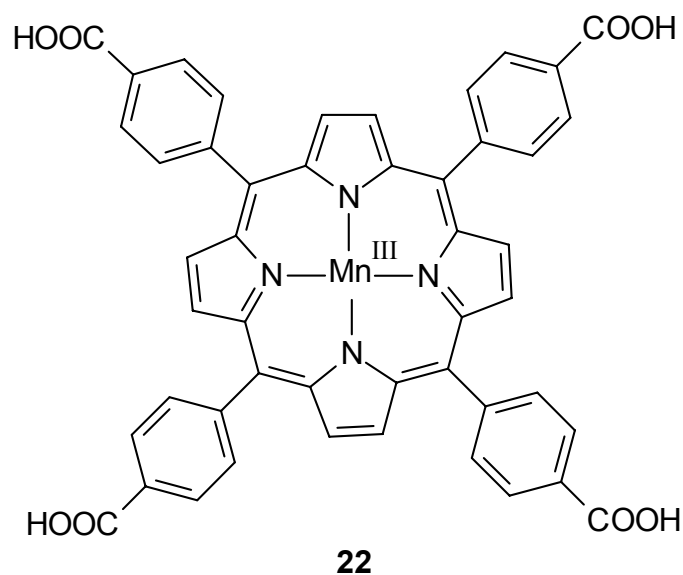
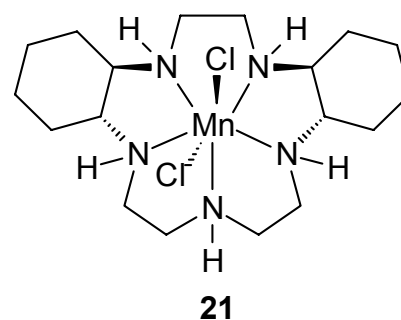
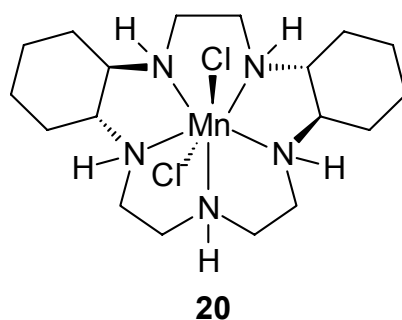
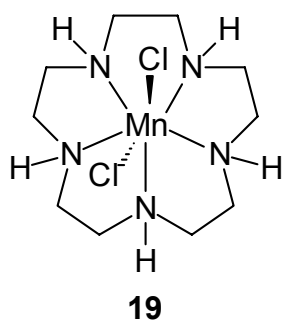
Die Entwicklung von therapeutisch nützlichen SOD-Mimetika tendiert gegenwärtig eher zu der Verwendung Mangan-haltiger Verbindungen. Durch eventuelle Zerstörung des Komplexes freigesetzte Mangan-Ionen sind im Gegensatz zu Kupfer- und Eisen-Ionen nicht toxisch, zudem ist die Tendenz, mit Wasserstoffperoxid zu Hydroxylradikalen zu reagieren sehr gering.

Zum Vergleich ist die Koordinationsphäre des Mn(II)-Zentralions in Mangan-Superoxiddismutase aus menschlichen Mitochondrien im Schema 5 dargestellt.



Schema 5

Der pentaazamakrozyklische Mangankomplex **19** fängt Superoxid ab und schützt den Herzmuskel bei einer Reperfusion nach einer lokalen Ischämie vor Schädigungen.^[55] Die Zahl, die Position und die Stereochemie verschiedener Substituenten an den Kohlenstoffatomen des Ringes haben bei diesem Typ von Verbindungen einen erheblichen Einfluß auf die katalytische SOD-Aktivität.^[56] So beträgt die Aktivität des Komplexes **20** $k = 1.2 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei pH 7.4, der Komplex **21** besitzt demgegenüber keine detektierbare Aktivität.



Weiterhin ist beschrieben, daß der Mn(III)-Komplex von 5,10,15,20-Tetrakis(4-benzoessäure)porphyrin (**22**) vor einer Neurodegeneration schützt und demzufolge von großem Interesse für die Behandlung von Krankheiten des Gehirns wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer ist.^[57]

1.2.5 RESÜMEE

Eine Vielzahl von Komplexverbindungen sind auf ihre Katalase- und Superoxiddismutase-mimetischen Eigenschaften untersucht worden. In Hinblick auf eine H_2O_2 -abbauende Aktivität wurden die Untersuchungen häufig im Rahmen von Modellstudien zum Reaktionsmechanismus von Katalasen, wie auch unter dem Aspekt der Entwicklung medizinisch einsetzbarer Therapeutika und technisch nutzbarer Katalysatoren durchgeführt. Als Enzymmimetika für eisenhaltige Katalasen wurden überwiegend Eisen-Porphyrine untersucht, die jedoch nur zu

mechanistischen Studien als Modellsysteme eingesetzt wurden. Darüber hinaus haben sie aufgrund ihrer strukturellen Komplexität und ihrer meist geringen Löslichkeit in wäßrigen Systemen für praktische Anwendungen keine Bedeutung erlangt. Systematische Studien zum Design von Katalasemimetika auf der Basis von Nicht-Häm-Eisenverbindungen sind selten. Es sind keine Metallkomplexe bekannt, die unter streng physiologischen Bedingungen wie native Katalase arbeiten. SOD-Mimetika mit niedriger Molekularmasse sind ebenfalls von großem pharmazeutischem Interesse, da der Einsatz von Superoxiddismutase zu Therapiezwecken aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Plasma eingeschränkt ist. Außerdem können die natürlichen Enzyme die Zellmembranen nicht durchdringen und sind somit ausschließlich extrazellulär aktiv. Das Interesse an Kupfer-Komplexen, die katalytisch mit Superoxid unter physiologischen Bedingungen reagieren, ist deshalb sehr groß.

2 Problemstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten Metall-Komplexe von systematisch zu variierenden 14-gliedrigen, pyridinhaltigen Makrozyklen hinsichtlich ihrer Katalase- und Superoxiddismutase-mimetischen Eigenschaften untersucht werden. Wesentliche Gesichtspunkte sind dabei die Planung und Optimierung der Synthesen der Liganden und deren Metallkomplexe sowie die Wahl von effizienten Methoden zur Untersuchung der enzygmimetischen Aktivitäten.

In Hinblick auf eine Einsetzbarkeit in biologischen Systemen oder gar als Therapeutika wird an die Eisen(III)-Komplexe die Forderung erhoben, daß „echte“ Katalasemimetika H_2O_2 nur zu den Produkten H_2O und O_2 abbauen und diese in wäßrigen Systemen im physiologisch relevanten pH-Bereich (pH 6 – 8) bei H_2O_2 -Konzentrationen $<10\ \mu\text{M}$ wirksam sein sollen. Streng genommen sollte die Wasserstoffperoxid-Zersetzung auch nach dem für Katalase typischen Mechanismus erfolgen. Wie in der Einleitung gezeigt wurde, treten jedoch deutliche Abweichungen hinsichtlich der hier genannten Bedingungen und den in der Literatur als „katalasemimetisch“ beschriebenen Verbindungen auf.

Die ebenfalls herzustellenden Kupfer(II)-Komplexe der gleichen makrozyklischen Liganden sollen weitere Hinweise auf das Reaktionsverhalten der Klasse dieser

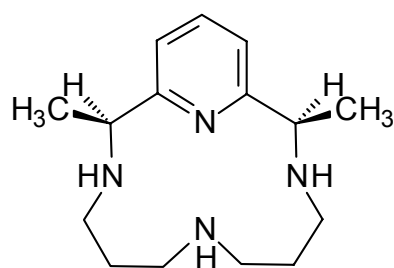
Verbindungen in Gegenwart von reaktiven Sauerstoffspezies geben. Dazu sollen Untersuchungen im Zusammenhang mit einer potentiellen Superoxiddismutase-mimetischen Aktivität erfolgen.

Die in dieser Arbeit durchzuführenden Studien sollen die Grundlage für die Erarbeitung der Wirkungsweise Katalase- und SOD-mimetischer Komplexe darstellen und als Wegweiser für weiterführende Untersuchungen hinsichtlich einer anwendungsorientierten Forschung dienen.

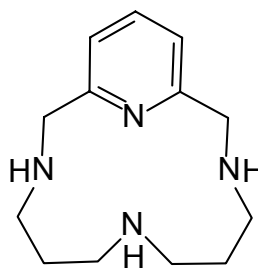
3 SYNTHESEN DER MAKROZYKLISCHEN METALL-KOMPLEXE

3.1 DARSTELLUNG DER MAKROZYKLISCHEN LIGANDEN

Die Synthese beinhaltet den Aufbau von Verbindungen, deren Grundgerüst auf der atomaren Anordnung des literaturbekannten, als katalasemimetisch beschriebenen 14-gliedrigen Eisen(III)-Komplexes des Liganden **13** basiert.^[58] Da anzunehmen war, daß die Methylgruppen in **13** keinen wesentlichen Einfluß auf die katalasemimetische Aktivität haben und lediglich das Problem der Isomerenbildung mit sich bringen, wurde zunächst der Ligand **23** für vergleichende Untersuchungen hergestellt.



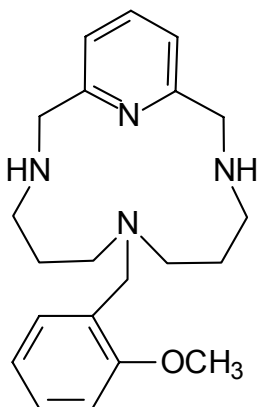
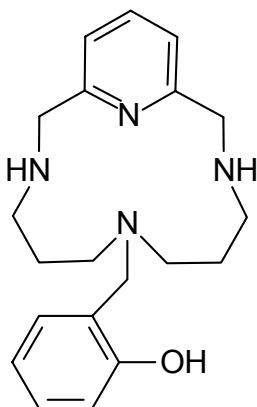
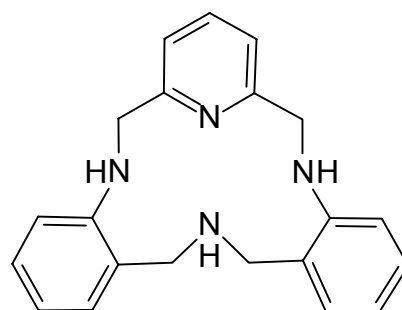
13



23

Zur Erhöhung der Katalysatoraktivität und zur Vermeidung einer bekannten Inaktivierung der Eisen(III)-Komplexe durch Dimerenbildung wurde an den Ring eine Benzylgruppe gebunden, die in *ortho*-Position ein Sauerstoffatom besitzt (Verbindungen **24** und **25**). Diese funktionelle Einheit sollte nach Eisenkomplexierung den in natürlichen Katalasen vorkommenden Tyrosin-Rest nachempfinden. Der

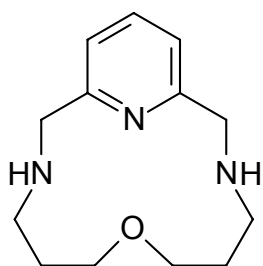
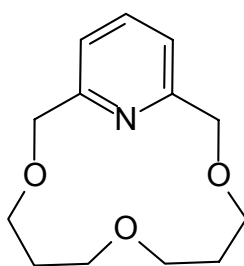
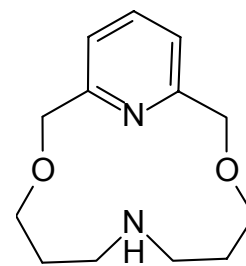
zusätzliche axiale Sauerstoff-Ligand sollte weiterhin zu einer Verbesserung der direkten Eisen(III)-Komplexierung führen.

**24****25****26**

Ausgehend von den Erkenntnissen zum Mechanismus des H_2O_2 -Abbaus durch native Katalase schien der Einbau von zusätzlichen Phenylgruppen in den 14-gliedrigen Ring sinnvoll (Verbindung **26**). Diese elektronische Struktur sollte besser geeignet sein, sowohl eine mögliche Ferryl-Eisenspezies ($\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$) als auch ein Radikalkation des Liganden zu bilden.

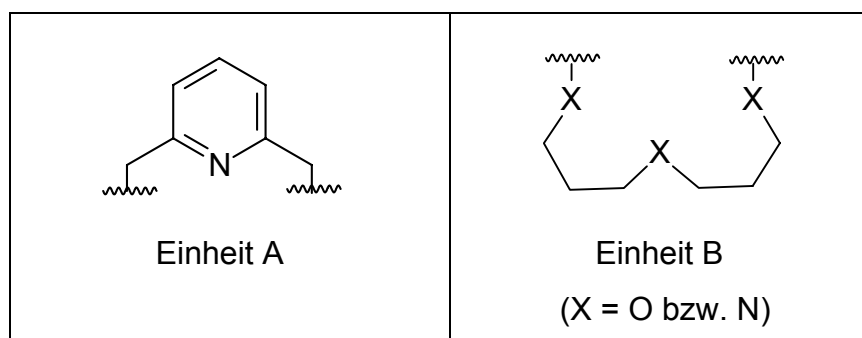
Nach der HSAB-Theorie^{9)[59]} (*hard and soft acids and bases* – Theorie der harten und weichen Säuren und Basen) sind als Chelatoren für zweiwertiges Eisen Stickstoff-haltige Liganden gut geeignet, während dreiwertiges Eisen besser durch Sauerstoff-haltige Liganden komplexiert wird. Zum Vergleich der Komplexierungseigenschaften sowie der katalytischen Aktivität wurden die Liganden **27**, **28** und **29** synthetisiert, die ebenfalls das Pyridin-haltige Grundgerüst enthalten. Die Synthese von **28** ist bereits in der Literatur^[60] beschrieben. Das Interesse an diesem Makrozyklus bezog sich dort auf die Untersuchung protonenionisierbarer Kronen-Verbindungen für den Transport von Metall-Kationen aus wässrigen Lösungen durch organische Membranen.

⁹⁾ Das von Pearson entwickelte Konzept der harten und weichen Säuren und Basen weist daraufhin, daß harte Säuren mit harten Basen stärkere Bindungen ausbilden und auch schneller reagieren. Entsprechend reagieren weiche Säuren mit weichen Basen schnell zu Molekülen, deren Bindungen ebenfalls stark sind. Eine Erklärung liefert die Molekülorbital-Theorie.

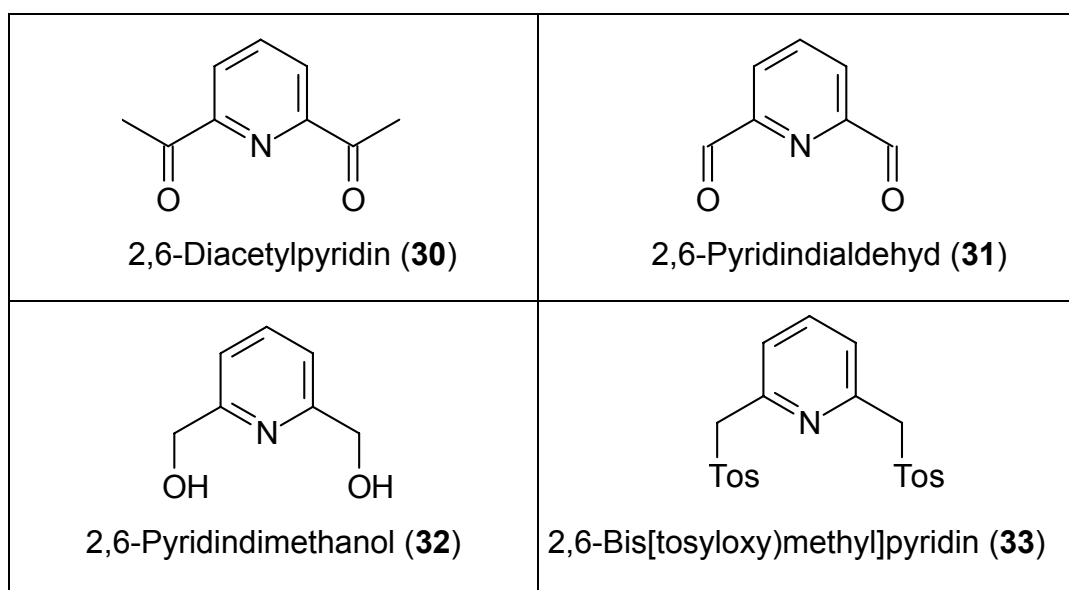
**27****28****29**

3.1.1 SYNTHESEN DER LIGANDEINHEITEN

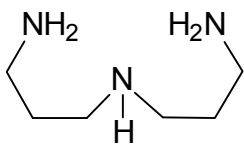
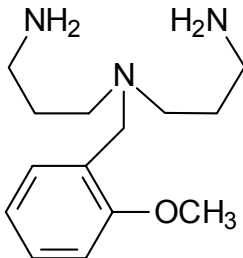
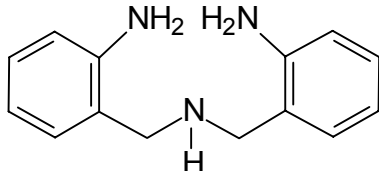
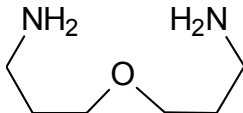
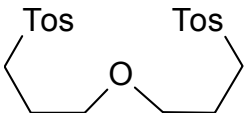
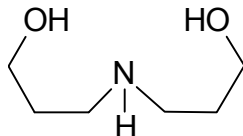
Die für die Zyklisierungen erforderlichen Edukte auf der Basis der Einheiten A und B sind nur eingeschränkt kommerziell erhältlich. Ein Großteil der Verbindungen wurde in mehrstufigen Synthesen hergestellt.



Verwendete Edukte für den Aufbau der Einheit A :



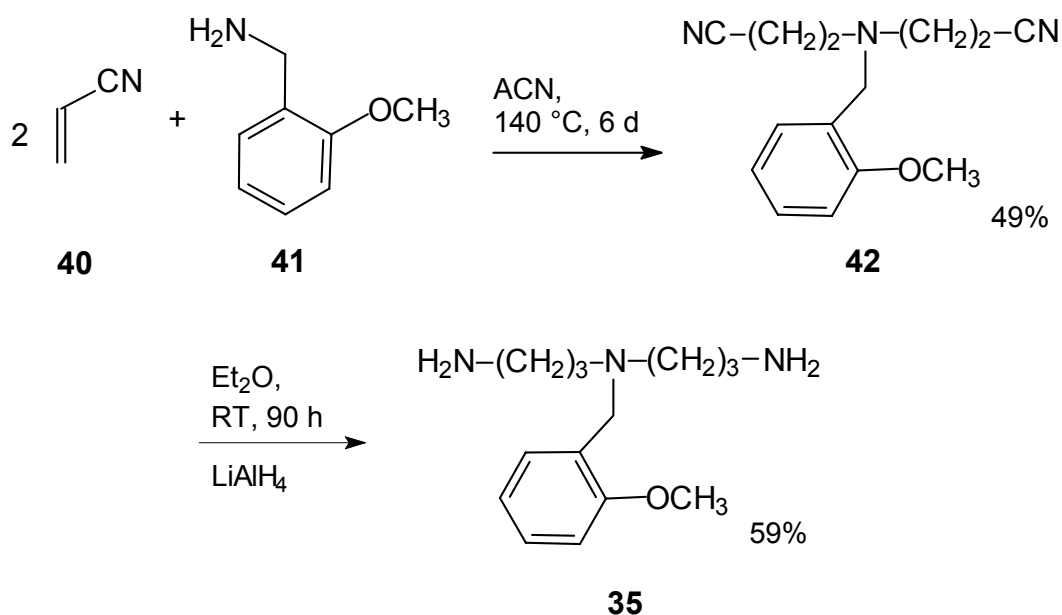
Verwendete Edukte für den Aufbau der Einheit B:

 <p>Bis-(3-aminopropyl)-amin (34)</p>	 <p><i>N,N</i>-Bis-(3-aminopropyl-2-methoxybenzyl)-amin (35)</p>
 <p>Bis-(2-aminobenzyl)-amin (36)</p>	 <p>3,3'-Oxydipropioamin (37)</p>
 <p>4-Oxaheptan-1,7-ditosylat (38)</p>	 <p>Dipropanolamin (39)</p>

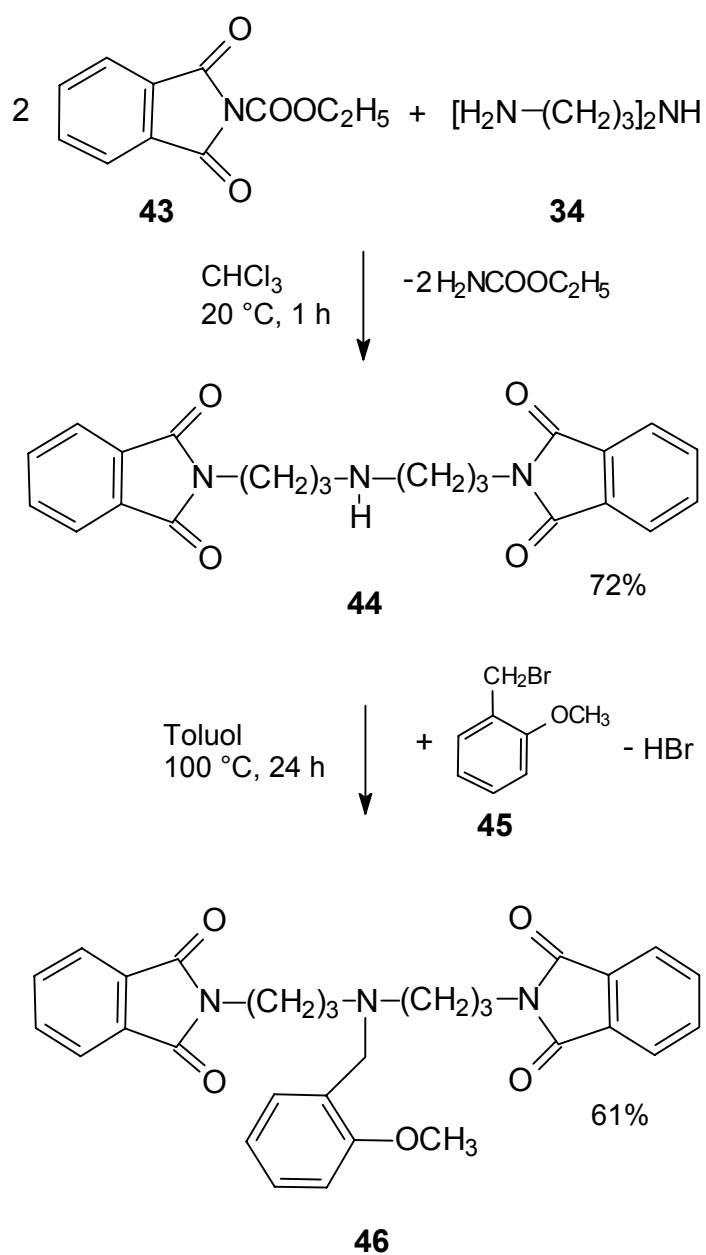
Kommerzielles 2,6-Diacetylpyridin (**30**) fungierte als Edukt für den Aufbau der Einheit A des Liganden **13**. 2,6-Pyridindialdehyd (**31**), Edukt für die Bildung der Einheit A in den Liganden **23-27**, ist zwar ebenfalls kommerziell zu erwerben, wurde aber aufgrund der einfachen Synthese aus dem preisgünstigeren 2,6-Pyridindimethanol durch Oxidation mit Selendioxyd hergestellt. Die entsprechende Einheit der Liganden **28** und **29** wurde mit 2,6-Pyridindimethanol (**32**) bzw. dem tosylierten Produkt 2,6-Bis[tosyloxy)methyl]pyridin (**33**) aufgebaut.

Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**) wurde für den Aufbau der Einheit B in den Liganden **13** und **23** verwendet.

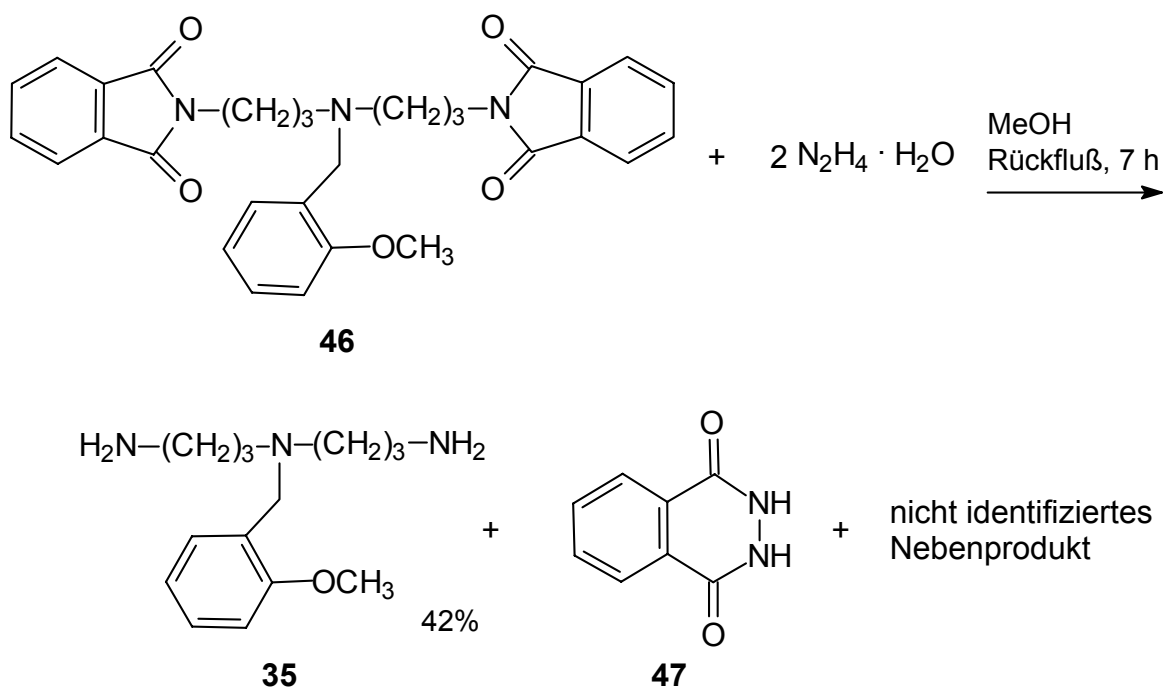
Die Synthese von *N,N*-Bis-(3-aminopropyl-2-methoxybenzyl)-amin (**35**) für die Einheit B der Liganden **24** und **25** erfolgte durch Reaktion von Acrylnitril (**40**) mit 2-Methoxybenzylamin (**41**) in geschlossenen Ampullen bei 140 °C über einen Zeitraum von sechs Tagen. Anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte schließlich zum Produkt **35**.



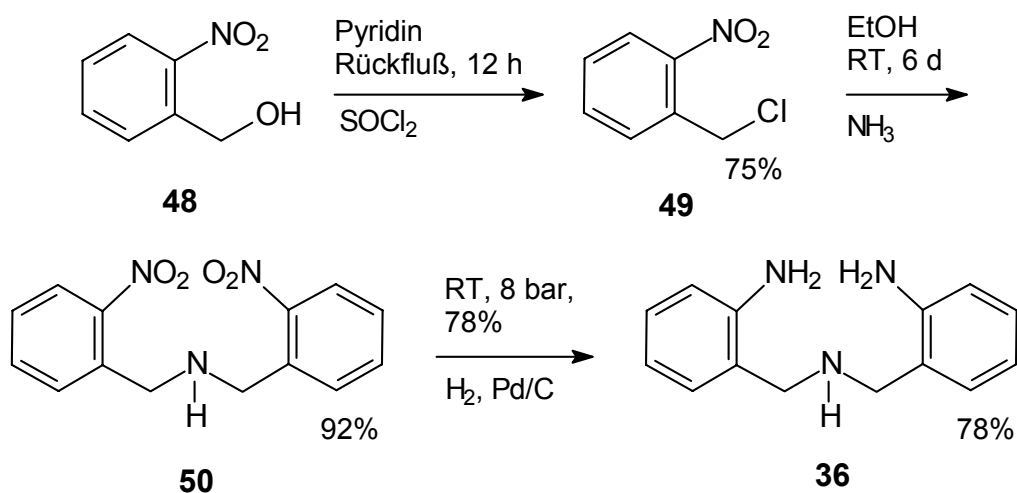
Ein Syntheseversuch des oben genannten Amins **35** durch Schutz der primären Aminfunktionen von Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**) mit *N*-Ethoxycarbonylphthalimid (**43**) unter Bildung von Bis(3-phthalimidpropyl)amin (**44**) und anschließender nukleophiler Substitution mit frisch hergestelltem 2-Brommethylanisol (**45**) zu Bis(3-phthalimidpropyl)-2-methoxybenzylamin (**46**) konnte nicht erfolgreich abgeschlossen werden.



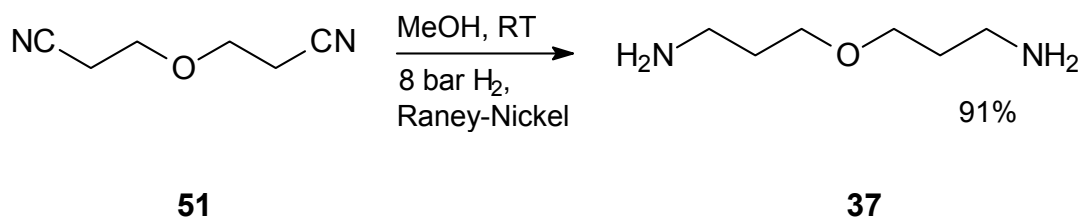
Das bei der Entfernung der Schutzgruppen von **46** durch Hydrazinolyse entstandene nicht identifizierte Nebenprodukt konnte weder durch Extraktion, (Kugelrohr-)Destillation noch durch chromatographische Trennung entfernt werden. Ein Ringschluß mittels Nickel-vermittelter Templat-Reaktion in Anwesenheit dieser Verunreinigung war nicht möglich.



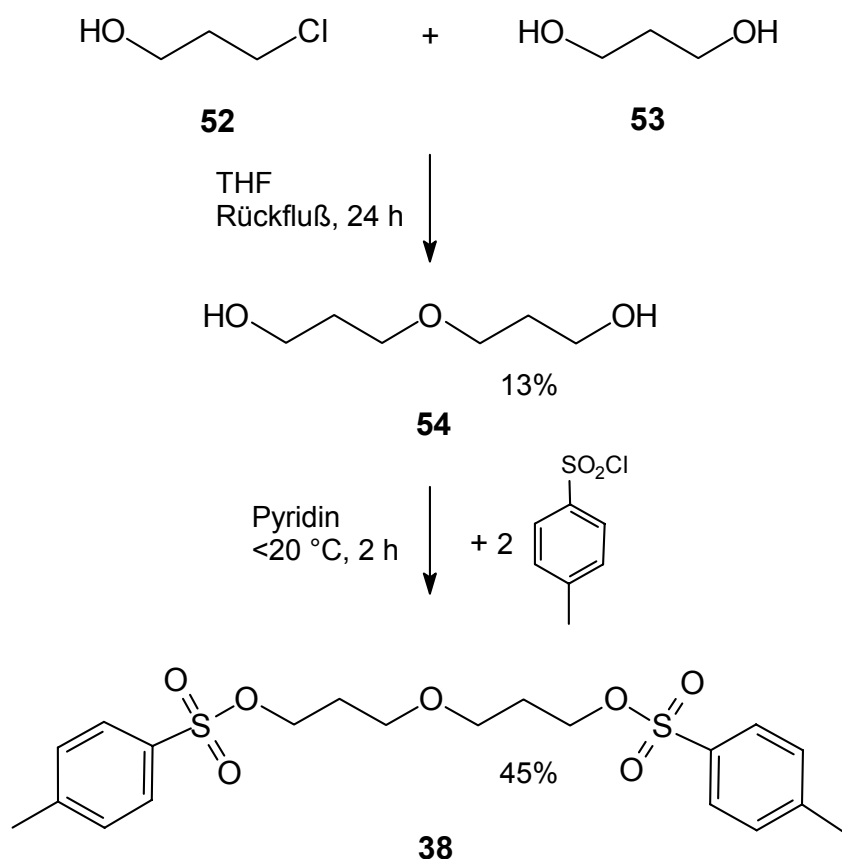
Die Darstellung von Bis(2-aminobenzyl)amin (**36**), Edukt für die Einheit B im Ligand **26**, erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift nach Optimierung der Synthese aus Nitrobenzylchlorid (**49**), welches aus Nitrobenzylalkohol (**48**) hergestellt wurde, und Ammoniak unter Bildung von Bis(2-nitrobenzyl)amin (**50**) und anschließender Hydrierung im Autoklaven mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle zum Amin **36**.



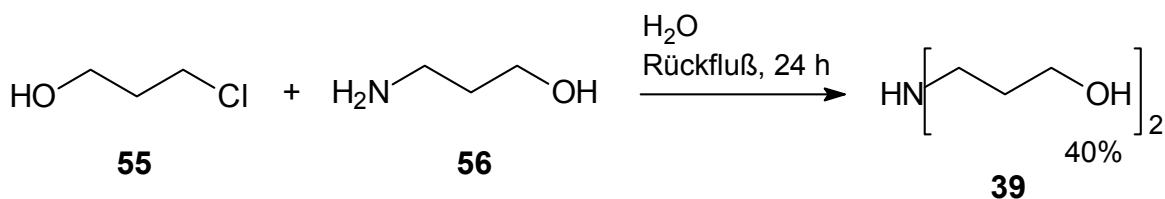
Die Herstellung von 3,3'-Oxydipropioamin (**37**) (für die Einheit B des Liganden **27**) aus dem zuvor synthetisierten Bis-(β -cyanoethyl)ether (**51**) mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid war nicht erfolgreich. Die Extraktion des Produktes aus der wässrigen Phase war aufgrund der Bildung diskreter polymerer Kationen von Al^{3+} nicht möglich. Die Änderung des pH-Wertes zu extrem basischen Bereichen führte nicht zu einer verbesserten Produktisolation. 3,3'-Oxydipropioamin (**37**) konnte schließlich durch Hydrierung im Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre und Raney-Nickel als Katalysator unter definierten Bedingungen erhalten werden. Die Reaktion mußte dafür kurz vor der vollständigen Umsetzung des Nitrils **51** zum Amin **37** abgebrochen werden, da das ansonsten ebenfalls anfallende Nebenprodukt 3-Amino-1-propanol aufgrund seiner sehr ähnlichen Eigenschaften nicht mehr einfach vom gewünschten Produkt zu trennen war. Nicht umgesetztes Edukt konnte dagegen problemlos entfernt und für einen weiteren Ansatz verwendet werden.



Die Ethersynthese von 4-Oxa-1,7-heptandiol (**54**) erfolgte aus 3-Chlor-1-propanol (**52**) und 1,3-Propandiol (**53**). Nach anschließender Tosylierung wurde 4-Oxaheptan-1,7-ditosylat (**38**), Edukt für die Einheit B im Liganden **28**, erhalten.^[60]



Dipropanolamin (**39**) wurde direkt für die Synthese des Liganden **29** verwendet. Die Herstellung erfolgte aus 3-Chlor-1-propanol (**5**) und 3-Amino-1-propanol (**56**).



Die Tosylierung der Hydroxyfunktionen von **39** zur Einführung besserer Abgangsgruppen erwies sich für einen anschließenden Ringschluß als nicht geeignete Methode. Eine mögliche Ursache ist in dem in Abbildung 6 gezeigten ^1H -NMR-Spektrum des ditosylierten Produktes 4-Aminoheptan-1,7-ditosylat (**57**) zu finden. Die gefaltene Anordnung des Moleküls, aufgrund starker Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Aminproton und dem Sauerstoffatom der Tosylatgruppe in Lösung, verhinderte die Reaktion zum makrozyklischen Produkt **27**. Je näher sich ein Wasserstoffatom am Zentrum der Wasserstoffbrücke befindet,

desto diffuser sind die erhaltenen Signale in ihrer Aufspaltung. Die richtige Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von COSY-NMR-Spektren.

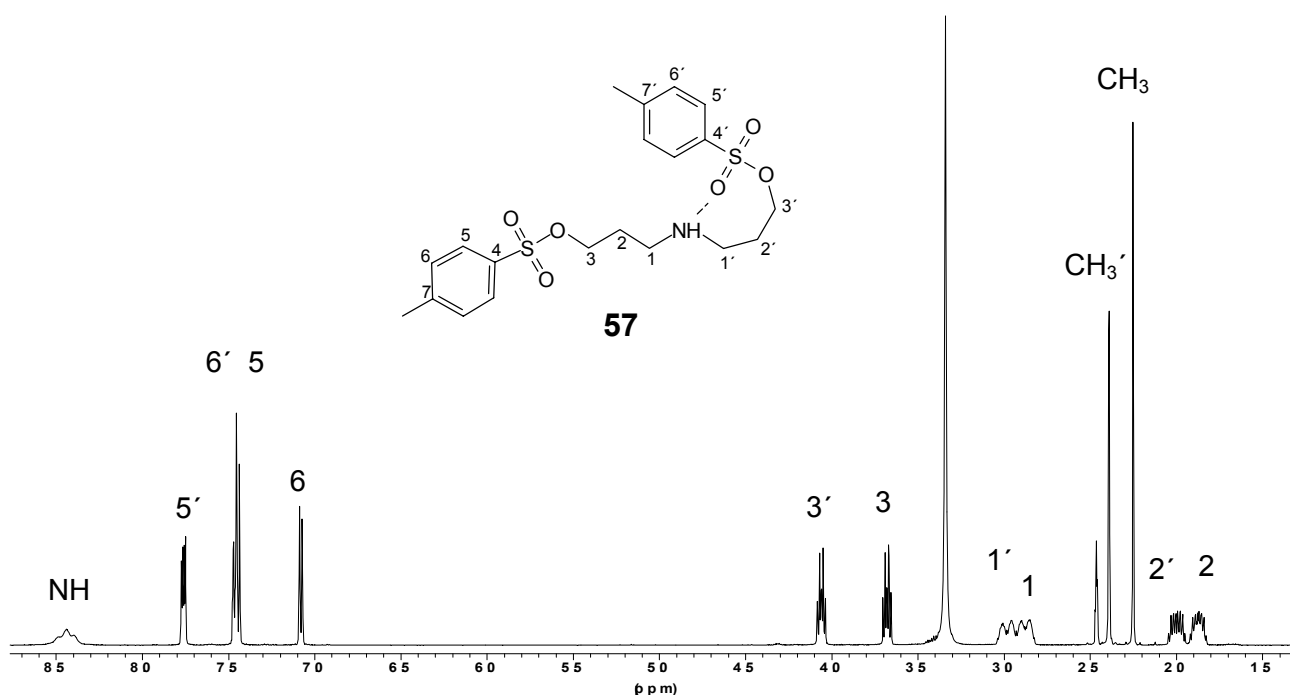


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 4-Aminoheptan-1,7-ditosylat (**48**) in $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$. Die Zuordnung der Signale erfolgte entsprechend der nummerierten Struktur.

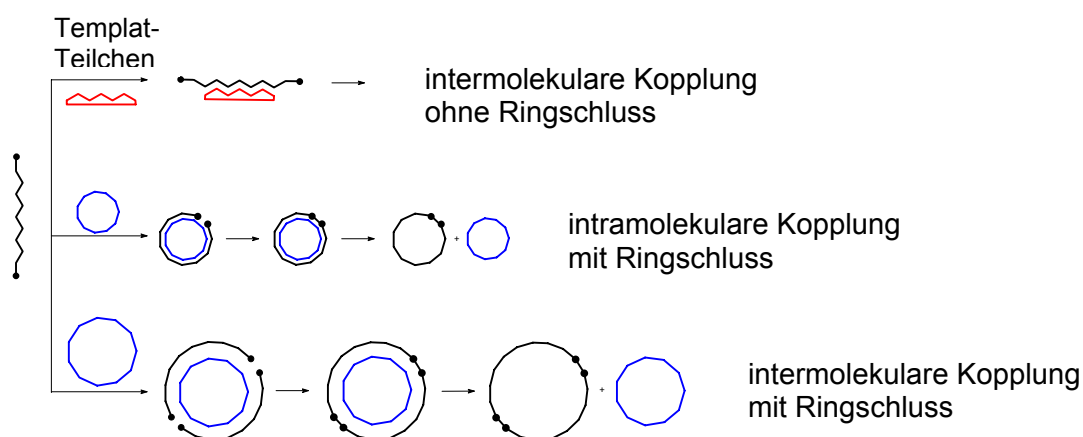
3.1.2 RINGSCHLUSSREAKTIONEN

Die Herstellung von Makrozyklen mit mehr als 8 Ringatomen bereitete Chemikern viele Jahre Probleme.^[61] Die Ursache liegt unter anderem an der unvorteilhaften Entropie der Reaktion, die sich vereinfacht durch die relativ geringe Wahrscheinlichkeit, daß sich die beiden Enden eines Moleküls treffen und einen Ring bilden, beschreiben läßt. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führt zu einer Erhöhung des unvorteilhaften $T\Delta S$ -Terms und somit zu unerwünschten Konkurrenzreaktionen auf Kosten der erwünschten Zyklisierung.^[62] Im allgemeinen führen deshalb intermolekulare Prozesse zur Bildung von Oligomeren und Polymeren. Zur Umgehung dieser Schwierigkeiten bedient man sich heute gern sogenannter Templat (Schablonen)-Reaktionen.^{h)} Hier wird ein Metallion oder ein

^{h)} Der heute weitgehend verwendete Begriff „template“ wurde von Daryle Busch 1963 in die Koordinations-Chemie eingeführt. Ein in der Literatur ebenfalls gebräuchlicher Term ist „matrix“.

geeignetes Molekül mit definierter Stereochemie und definiertem elektronischen Zustand als reaktionsdirigierende Matrix verwendet. Templatsynthesen haben den Vorteil, daß der Makrozyklus häufig in verhältnismäßig hohen Ausbeuten ohne die Notwendigkeit der Verwendung extremer Verdünnungsmethoden (zur Unterdrückung intermolekularer Reaktionen) erhalten wird. Die Auswahl des geeigneten Metallions ist jedoch nicht trivial. CONSTABLE beschrieb das Problem wie folgt: „*Its usually more a matter of luck than judgement in finding a successful template ion.*“^[61] Die Entscheidung für das richtige Metallion beruht meistens auf einer Mischung aus Basiswissen, Experiment und Intuition. Als Faustregel verwendet man in Anlehnung an die HSAB-Theorie bevorzugt ein weiches Metallion (z. B. Cu^+) für die Komplexierung mit einem weichen Donatoratom (z. B. N), während harte Metallionen (z. B. Fe^{3+}) für die Komplexierung mit einem harten Donatoratom (z. B. O) besser geeignet sind.

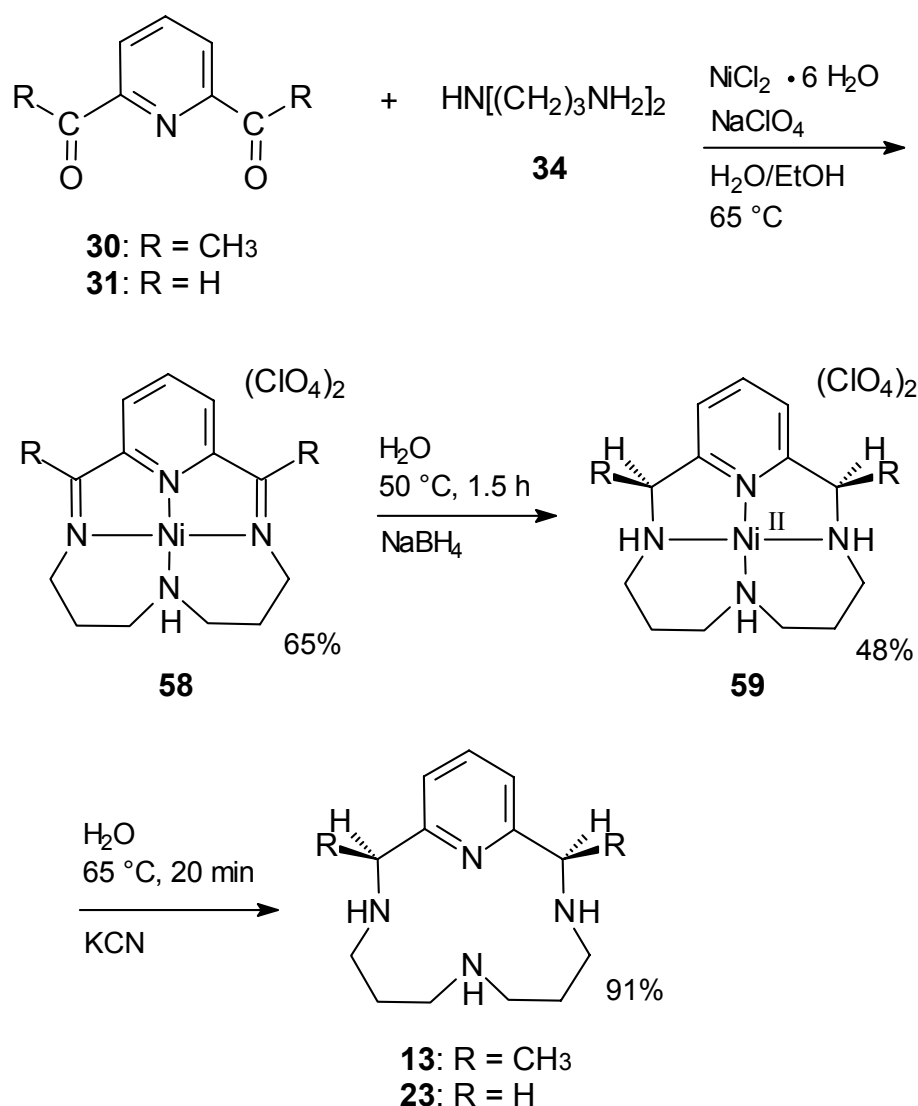
Die Größe der Kavität des Makrozyklus definiert die Größe des zu verwendenden Templat-Ions, da ein makrozyklischer Ligand in der Regel wenig flexibel ist. Es ist aber nicht nur die Größe (in gewissen Grenzen) des in Frage kommenden Templat-Ions von Bedeutung. Auch dessen Koordinationszahl und die bevorzugte Koordinationsgeometrie spielen hier eine entscheidende Rolle. Schema 6 gibt den Einfluß unterschiedlicher Templat-Teilchen auf einen bestimmten Ligandenbaustein wieder.



Schema 6

Bei den im Rahmen dieser Arbeit hergestellten makrozyklischen Liganden (**13**, **23-29**) ist die Templat-Reaktion, mit nur zwei Ausnahmen (**28** und **29**), Grundlage der Synthesen. Das Grundgerüst wird jeweils durch einen Pyridin-haltigen, 14-gliedrigen Makrozyklus mit 4 Donatoratomen im Ring gebildet. Die durchgeführte allgemeine Syntheseoptimierung zur Darstellung der Makrozyklen wird im folgenden beschrieben.

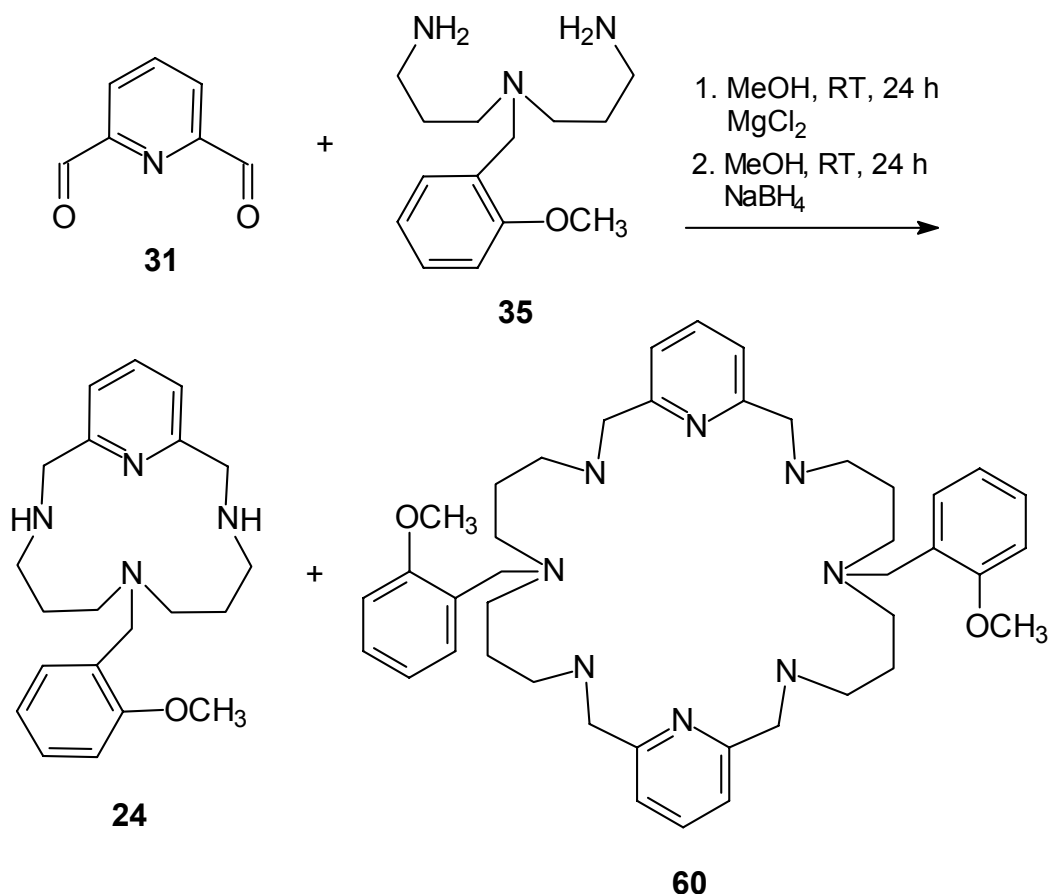
Nickel(II) mit einem Ionenradius von 0.72 Å erwies sich bereits lt. Literatur^[58] in der Synthese des Makrozyklus **13** als geeignetes Templat-Ion und konnte auch für eine erfolgreiche Darstellung von **23** verwendet werden.



Im Fall von **24** erwies sich jedoch die Entfernung des Nickelions unter Erhalt des freien Liganden als problematisch. Selbst die Verwendung von Cyanid-Ionen, die sehr starke Nickel-Komplexbildner sind, unter zum Teil drastischen Bedingungen

(hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten) führte im Gegensatz zu **13** und **23** nicht zur vollständigen Demetallierung.

Magnesium(II) (Ionenradius 0.65 Å) wurde ebenfalls als mögliches Templat-Ion eingesetzt. In der Tat konnte bei einer Magnesium-vermittelten Templat-Reaktion mit dem unsubstituierten Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**) der [1+1]-Zyklus **23** in 62proz. Ausbeute in reiner Form erhalten werden. Weitere Versuche zeigten jedoch, daß dieses Ion für eine generelle Synthese des 14-gliedrigen Ringes nur bedingt geeignet ist, da beim Syntheseversuch von **24** neben dem gewünschten [1+1]-Produkt der entsprechende [2+2]-Makrozyklus **60** als Hauptprodukt erhalten wurde. Versuche zur Trennung von **24** und **60** mittels präparativer High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) verliefen nicht befriedigend.



Der zusätzliche Substituent in **24** übt einen hemmenden Einfluß auf die [1+1]-Zyklisierung aus, möglicherweise aufgrund sterischer Hinderung.

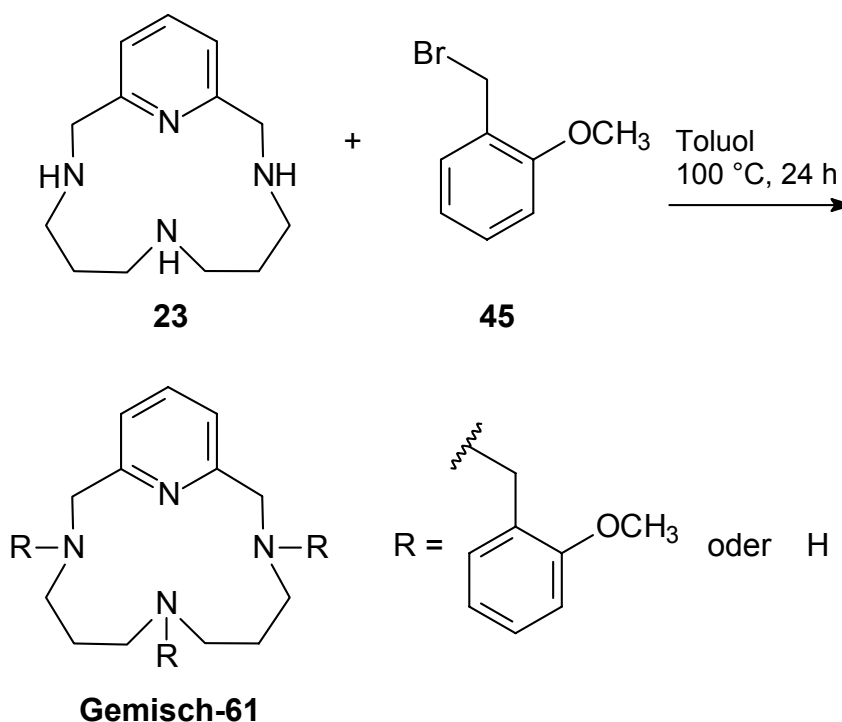
Für eine direkte Ringschlußbildung zum 14-gliedrigen Metall-Komplex erwiesen sich Eisen(II)- bzw. Fe(III)-Salze (Ionenradius 0.76 Å bzw. 0.64 Å) ebenfalls als

ungeeignete Templat-Ionen. Es ist bekannt, daß sich Eisen(III)-Salze lediglich für die Synthese von 15 - 16-gliedigen fünfzähligen Makrozyklen gut eignen. Eine Erhöhung der Anzahl der Ringatome auf 17 schließt wieder die Verwendung von Eisen(III) als Templat aus.^{[63] i)}

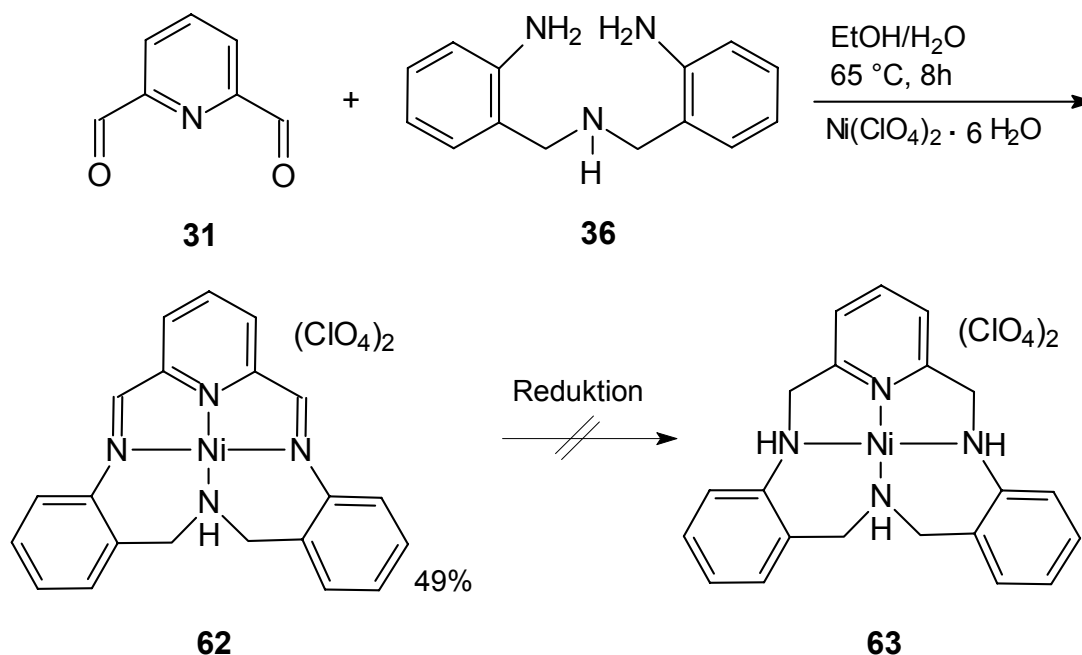
Parallel zur Templat-Synthese wurden Versuche unternommen, die Verbindung **24** mit Hilfe der Verdünnungstechnik (30 mM) unter Verwendung verschiedener Abgangsgruppen (Bromid oder Tosylat) in unterschiedlichen Lösungsmitteln (Acetonitril oder Dimethylformamid) sowie Normal- und Hochdruckbedingungen (1 bar oder 10 kbar) herzustellen. Dies führte aufgrund der Bifunktionalität der Edukte zur Bildung von Oligomeren und Polymeren, die nicht vom gewünschten [1+1]-Makrozyklus abgetrennt werden konnten.

Da die genaue Position der 2-Methoxybenzylgruppe im 14-gliedrigen Ring (vgl. **24**) nicht zwingend für den Einsatz als Komplexligand vorgeschrieben war, wurde versucht, **24** bzw. Stellungsisomere davon durch direkten Einbau der 2-Methoxybenzylgruppe über eine Substitutions-Reaktion am unsubstituierten Liganden **23** herzustellen. Die Reaktion konnte jedoch nicht auf der Stufe der Monosubstitution beendet werden. Obwohl in der Literatur beschrieben ist, daß im Tetraazamakrozyklus das Ring-Stickstoffatom neben der Pyridingruppe bevorzugt substituiert wird, wurde immer ein nicht zu trennendes Gemisch aus mono-, di- und trisubstituiertem Makrozyklus (**Gemisch-61**) erhalten.

i) Die Metallkomplexe von Ionen, die nicht als Templat-Ion agieren, können aber teilweise durch Transmetallierung oder direkte Komplexbildung mit dem Liganden hergestellt werden. Eine fehlgeschlagene Templatreaktion schließt somit nicht automatisch eine allgemeine Komplexbildung aus.



In ähnlicher Weise, wie beim Makrozyklus **24**, führte die Nickel-Templat-Reaktion der Ligandenbausteine 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) und Bis(2-aminobenzyl)amin (**36**) (mit Nickel(II)chlorid sowie Nickel(II)-perchlorat) nicht zum gewünschten Produkt **26**. Zwar war die Kupplung von **31** und **36** zum Ni(II)-Imin-Komplex erfolgreich, doch ließ sich das Imin **62** weder mit Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid noch katalytisch (5 bar Wasserstoff, Platin(IV)oxid) glatt zum gesättigten Makrozyklus reduzieren. Ebenfalls verlief die anschließende Metallentfernung mittels Kaliumcyanid nicht befriedigend. In Übereinstimmung mit diesen Befunden sind Templat-Reaktionen von 2,6-Diacetylpyridin (**30**) mit Bis(2-aminobenzyl)amin (**36**) und Verwendung von Kupfer(II), Nickel(II) und Kobalt(II) unter Bildung der entsprechenden Metall-Imin-Komplexe (vgl. **62**) in der Literatur (die sich lediglich mit synthetischen Studien befaßt) beschrieben.^[64] Es gibt dort jedoch weder Hinweise auf eine erfolgreiche Reduktion zu **63** noch auf die Darstellung des metallfreien Liganden **26**.



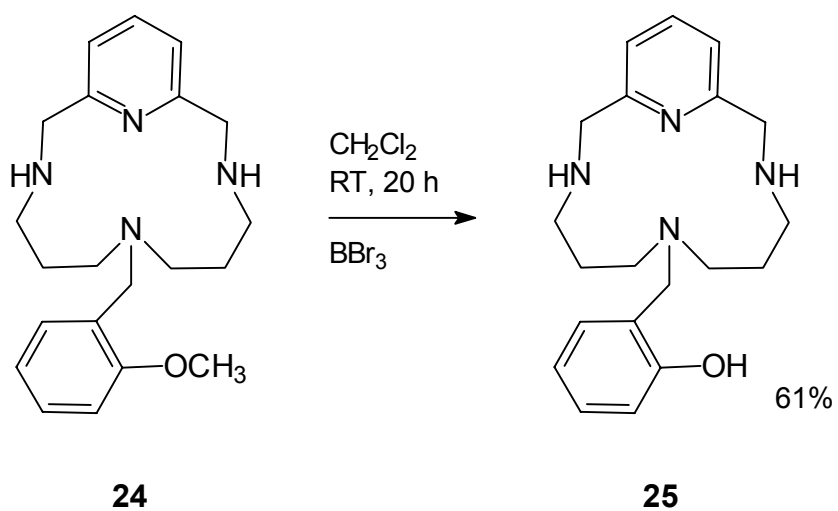
Als geeignetes Templat erwies sich schließlich für den hier beschriebenen Ligandtyp das Kupfer(II)-Ion.^{j)} Eine Literaturdurchsicht zeigt, daß Sauerstoff- und Stickstoff-haltige Liganden die Komplex-Chemie des Cu^{2+} dominieren.^[65] Kupfer(II) wird im Rahmen der HSAB-Theorie zwischen hart und weich eingeordnet. Am besten sollten Stickstoffatome an Kupfer(II) koordinieren. Die relativ unproblematische Komplexierung mit den makrozyklischen Liganden **13** und **23-29** bestätigt diese Aussage.^{k)} [66]

Die Makrozyklen **13** und **23-29** wurden hier in einer Kupfer(II)-vermittelten Templatreaktion aus den entsprechenden Ligandenbausteinen (s. Tabelle 3) hergestellt. Die zunächst erhaltenen Kupfer-Imin-Komplexe wurden mit Natriumborhydrid reduziert und anschließend das Kupfer(II) mit Natriumsulfid als Kupfersulfid aus dem Ring entfernt.

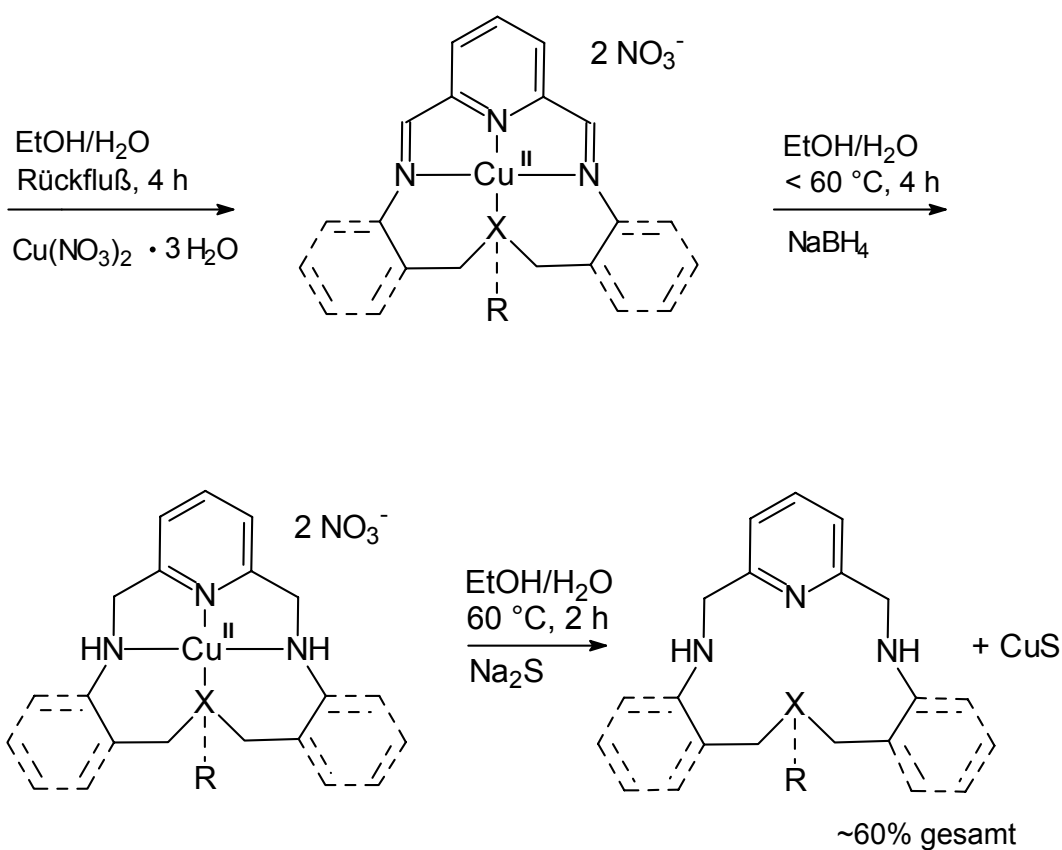
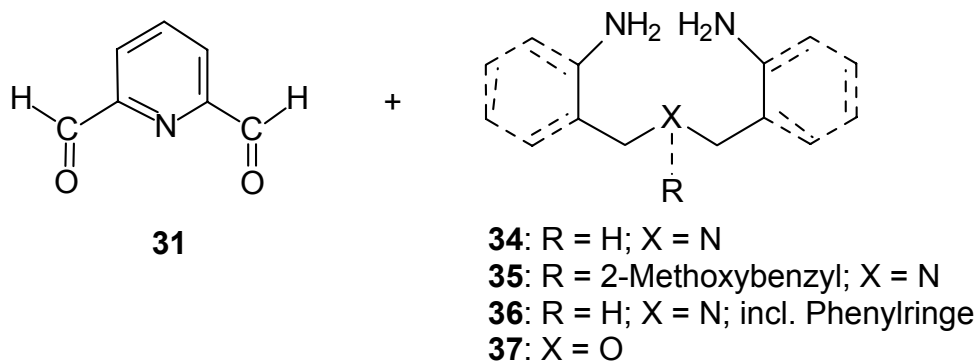
Der Ligand **25** konnte nach Etherspaltung aus **24** mit Bortribromid erhalten werden.

j) Der Ligand **13** wird jedoch weiterhin vorzugsweise mit Ni^{2+} synthetisiert, da hier im Gegensatz zur Eintopfreaktion mit Cu^{2+} die Isomerentrennung unproblematisch ist.

k) Cu^{2+} ist allerdings kein geeignetes Templat-Ion bei der Synthese von 15-17 gliedrigen Pentaazamakrozyklen.



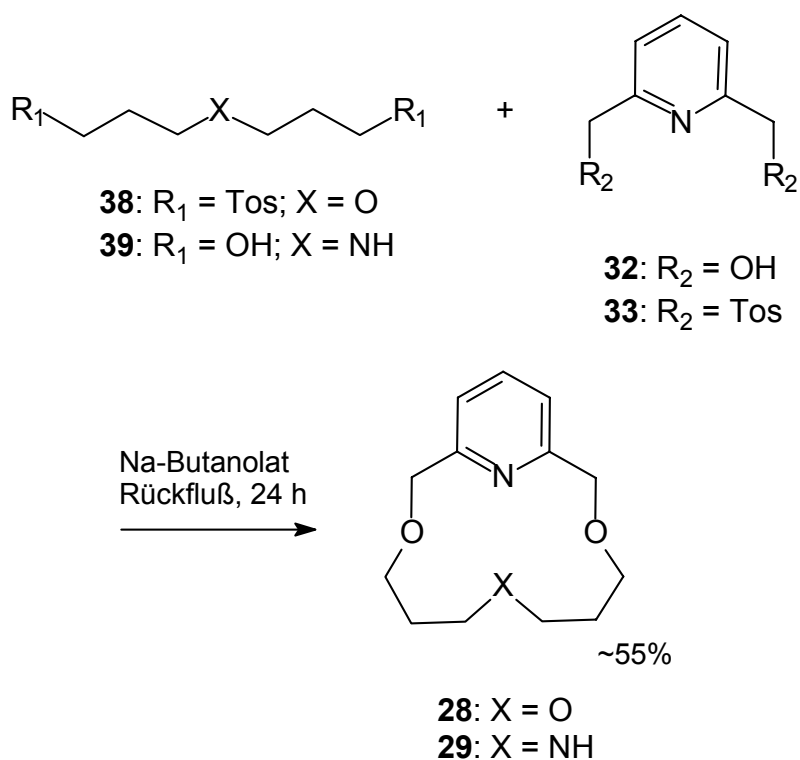
Allgemein lässt sich die Darstellung der Liganden **23**, **24**, **26** und **27** durch folgendes Syntheschema zusammenfassen:



23: R = H; X = N
24: R = 2-Methoxybenzyl; X = N
26: R = H; X = N; incl. Phenylringe
27: X = O

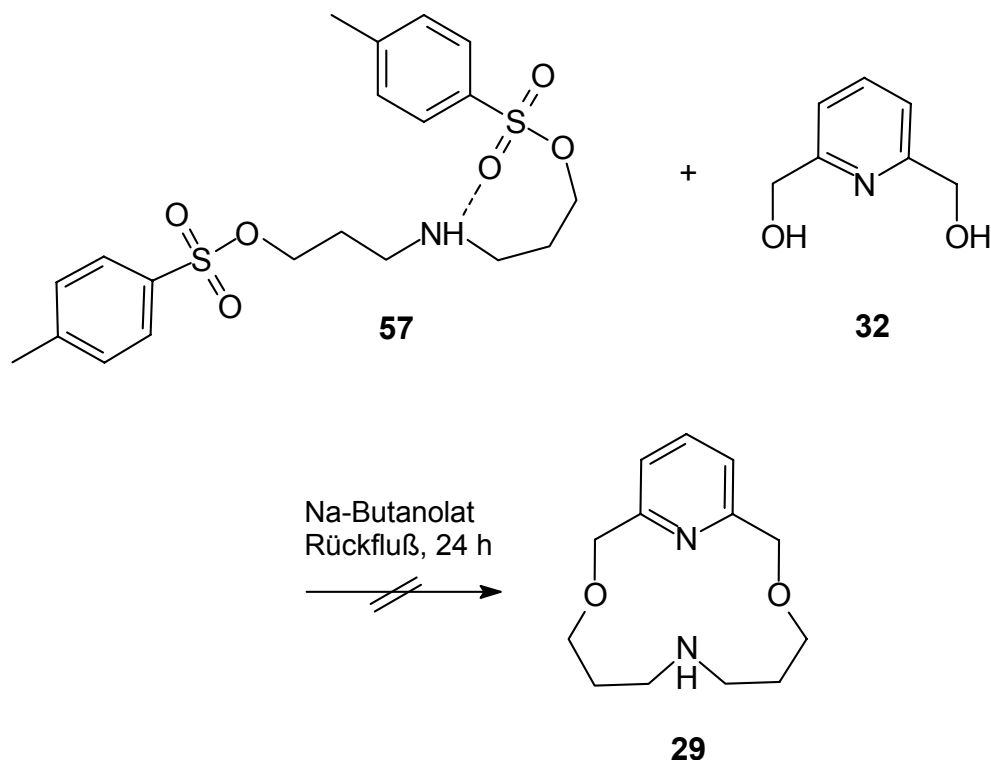
Schema 7

Die sauerstoffhaltigen Makrozyklen **28** und **29** wurden in einer Nicht-Templat-Reaktion entsprechend dem allgemeinen Reaktionsschema 8 dargestellt:



Schema 8

Die Synthese von **28** erfolgte nach einer Literaturvorschrift^[60] durch Ringschluß von 2,6-Pyridindimethanol (**32**) mit 4-Oxaheptan-1,7-ditosylat (**38**). Eine analoge Reaktion mit 4-Aminoheptan-1,7-ditosylat (**57**) zur Darstellung von **29** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Die bereits im Kapitel 3.1.1 S. 40 beschriebene starre Anordnung von **57** in Lösung (aufgrund starker Wasserstoffbrückenbindungen) verhindert die Bildung des Makrozyklus **29**.



Die Herstellung gelang schließlich durch Anbringen der Tosylat-Abgangsgruppen an 2,6-Pyridindimethanol (**32**) und anschließender Ringschlußreaktion mit Dipropanolamin (**39**).

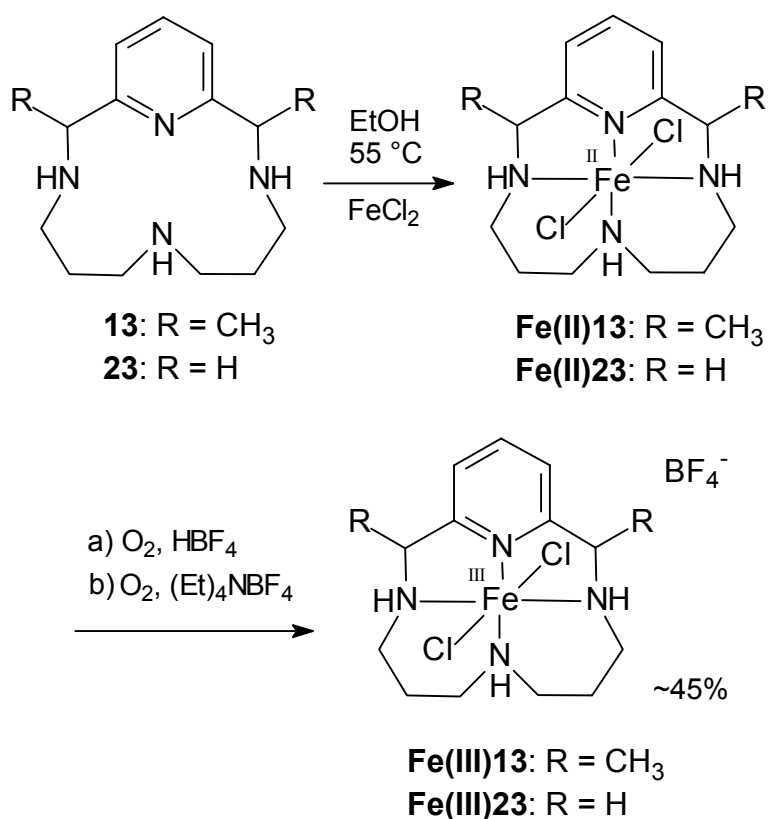
3.2 DARSTELLUNG DER METALLKOMPLEXE

3.2.1 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER EISEN-KOMPLEXE

Die Eisen-Komplexierung des unsubstituierten Liganden **13** erfolgte entsprechend der Literatur^[7,58] durch Einbau von Eisen(II) und anschließender Oxidation mit synthetischer Luft zu Eisen(III) unter Zusatz von Tetrafluorborsäure. Eine Begründung in dieser Reihenfolge vorzugehen, liefert auch hier das HSAB-Prinzip. Eine direkte Komplexierung mit Eisen(III)-Salzen erwies sich als schwierig und führte zu erheblichen Ausbeuteverlusten.

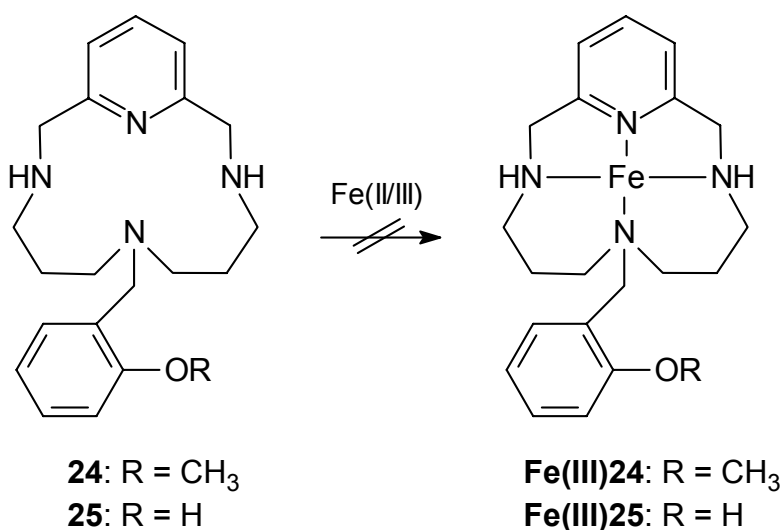
Demgegenüber konnte eine direkte Eisen(III)-Komplexierung des analogen, unsubstituierten Liganden **23** erfolgreich durchgeführt werden. Der Umweg über einen Eisen(II)-Komplex mit nachfolgender Oxidation erwies sich jedoch als optimale

Methode, unter der Voraussetzung, daß das benötigte BF_4^- -Gegenion nicht in Form von HBF_4 sondern als Tetraethylammoniumtetrafluoroborat $[(\text{Et})_4\text{NBF}_4]$ zugeführt wurde. Da hierbei neutrale Reaktionsbedingungen vorliegen, wird eine Protonierung der Stickstoffatome des Liganden sowie die dadurch bedingte Demetallierung vermieden. Da die primären Eisen(II)-Komplexe extrem wasser- und oxidationsempfindlich sind, wurden sie nicht isoliert, sondern in einem Eintopfverfahren direkt zu den Eisen(III)-Komplexen aufoxidiert.



Erste Eisen-Komplexierungsversuche mit dem 2-Methoxybenzyl-substituierten Liganden **24** entsprechend der Synthese von **Fe(III)13**, d. h. mit Eisen(II)-chlorid und anschließender Oxidation mit synthetischer Luft unter Verwendung von Tetrafluoroborsäure als Gegenionspender, führten nicht zum gewünschten Komplex **Fe(III)24**. Nach Eisen(II)-Zugabe zu einer Lösung von **24** fiel zwar ein Niederschlag aus, doch konnte nach Oxidation mittels Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) kein oder nur sehr wenig Eisen in diesem Produkt nachgewiesen werden. Eine weitergehende Untersuchung der Natur dieses Niederschlages wurde deshalb nicht

weiter durchgeführt. Andere Eisen(II)-Salze, wie Acetat, Perchlorat oder Tetraphenylborat, lieferten entsprechende negative Ergebnisse.



Aus diesem Grund erschien eine direkte Eisen(III)-Komplexierung mit dem Liganden **24** sinnvoll. Hierzu wurden verschiedene Fe(III)-Salze und Kristallisationsbedingungen ausprobiert. In der Literatur^[67] werden für den Einbau von Metallionen in Tetraazaverbindungen vorzugsweise die Perchlorat-DMSO-Salze verwendet, die deshalb auch für den vorliegenden Fall eingesetzt wurden. Eine erfolgreiche Eisen-Komplexierung konnte jedoch weder mit Eisen(III)-perchlorat-Hexa(dimethylsulfoxid) noch mit Eisen(III)-perchlorat-Hexahydrat oder Eisen(III)-chlorid in Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril bei verschiedenen Konzentrationsverhältnissen durchgeführt werden. Die Variation der Reaktionstemperaturen (Raum- bis Rückflußtemperatur) führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

Weitere Darstellungsversuche des Eisen(III)-Komplexes **Fe(III)24** wurden unter Verwendung von Tetraethylammoniumtetrafluoroborat als Quelle für das benötigte Gegenion BF₄⁻ durchgeführt. Im günstigsten Fall konnte mit dieser Methode der Eisen(III)-Anteil (lt. AAS-Analyse) auf 5.3% erhöht werden, während für die reine Verbindung 9.8% Eisen erwartet wurden. IR-Untersuchungen der Verbindung deuteten zwar ebenfalls auf eine teilweise Komplexierung hin, der reine Komplex **Fe(III)24** konnte aber, wie auch im Fall des analogen Komplexes **Fe(III)25**, nicht isoliert werden.

Die im späteren Abschnitt 3.2.2 beschriebene Beobachtung einer 1:2-Komplexierung bei der Reaktion des Liganden **24** mit Cu(II) kann ebenfalls zur Deutung der beim Versuch der Eisen-Komplexierung mit **24** und **25** auftretenden Probleme herangezogen werden. Hier könnte auch zunächst eine Komplexierung außerhalb der Kavität des Makrozyklus stattgefunden haben. Da Sauerstoff für Eisen ein besser geeignetes Donatoratom als Stickstoff ist, wäre somit die Tendenz zur Komplexierung im Zentrum des Makrozyklus trotz des makrozyklischen Effektes ¹⁾ [68] erniedrigt. Weiterhin zeigten semiempirische PM3-Berechnungen der Liganden, daß die Wasserstoffatome an den sekundären Stickstoffatomen bevorzugt in das Zentrum des Makrozyklus weisen und so begünstigt Wasserstoffbrücken zum Sauerstoff des Substituenten ausbilden können. Dies würde eine zusätzliche Barriere für die Eisen-Komplexierung durch **24** bzw. **25** im Inneren der Kavität darstellen.

Erwähnenswert ist ein Produkt, das beim Komplexierungsversuch von **24** mit Eisen(III)-chlorid in Anwesenheit der Base Triethylamin in Acetonitril als Lösungsmittel isoliert wurde. Die röntgenkristallographischen Untersuchungen der aus dieser Reaktion erhaltenen Kristalle zeigten die Bildung von Hexakis(acetonitril)eisen(II)-bis(tetrachloro)eisen(III) (Abbildung 7). Der Ligand **24** hat somit nicht an der Komplexierung teilgenommen. Die partielle Reduktion von Fe(III) zu Fe(II) weist auf die Bildung einer reduzierenden Spezies während der Reaktion hin, ähnlich der beobachteten Reduktion von Perchlorat zu Chlorid im Kupfer-Komplex von **24** (s. Abschnitt 3.2.2).

¹⁾ Makrozyklische Liganden bilden stabilere Komplexe als äquivalente offenkettige Liganden.

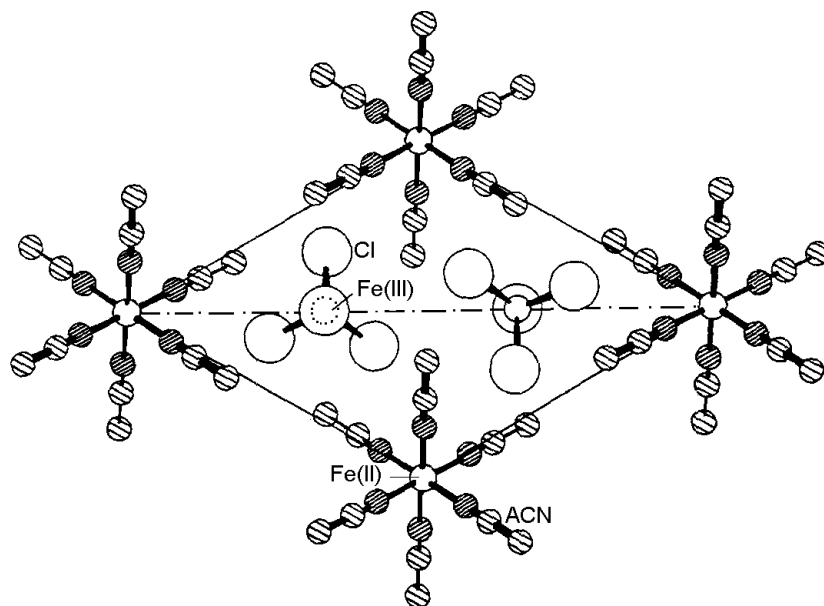
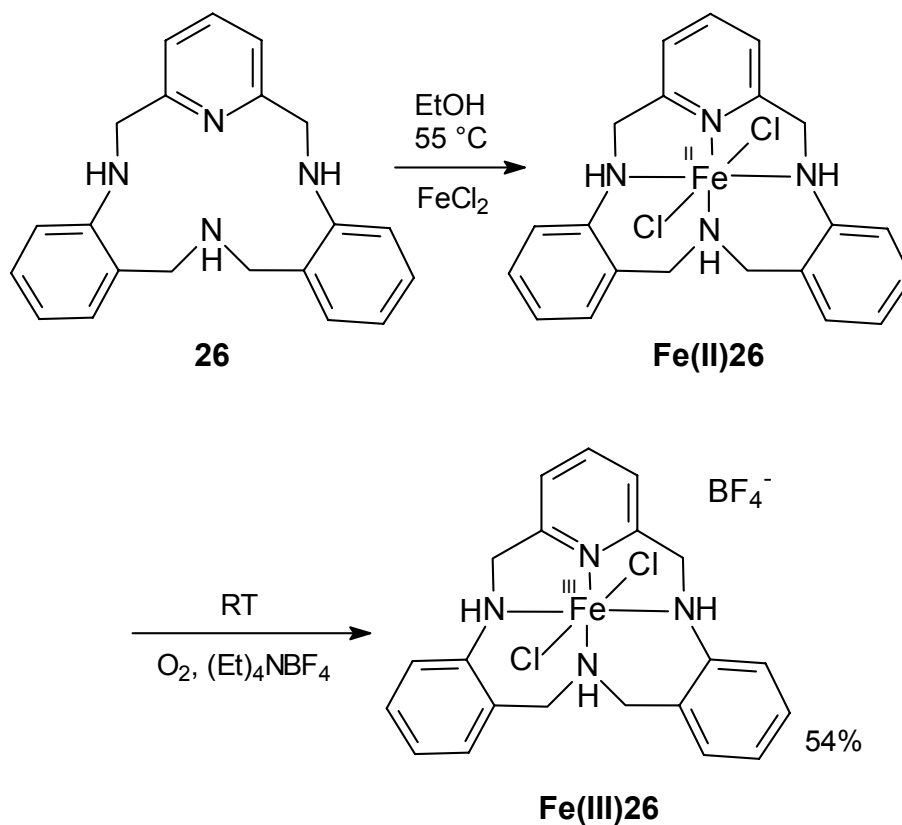
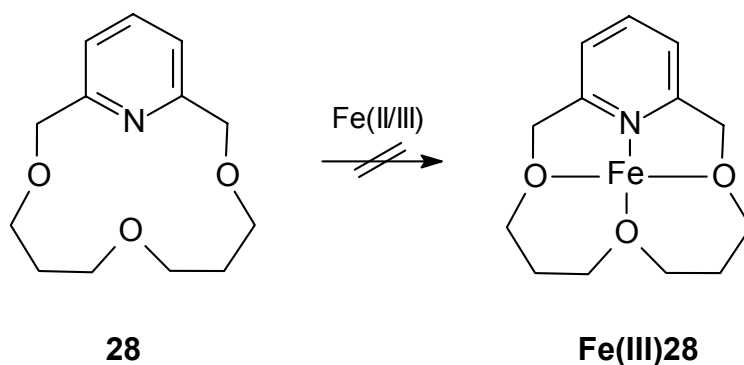


Abb. 7: Röntgenstruktur von Hexakis(acetonitril)-eisen(II)-bis(tetrachloro)eisen(III)^[69]

Die Synthese des Komplexes **Fe(III)26** gelang entsprechend der für die Komplexe **Fe(III)13** und **Fe(III)23** optimierten Methode in einer Eintopfreaktion durch Oxidation des zunächst komplexierten Eisens(II) mit synthetischer Luft in Gegenwart von $(\text{Et})_4\text{NBF}_4$.



Die Bildung eines Fe-Komplexes **Fe(III)28** erwies sich auch beim Liganden **28** als problematisch. Zahlreiche Variationen der Reaktionsbedingungen erfolgten entsprechend denen der Komplexbildungsversuche von **Fe(III)24**.



Bei der Verwendung von Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat in Methanol unter Zusatz von Triethylamin und Natriumperchlorat wurde ein kristallines Produkt isoliert, das sich über die Röntgenstrukturanalyse als Perchlorat-Salz **28-HClO₄** des Liganden **28** offenbarte (Abbildung 8). Die Kristallstruktur wird im Experimentellen Teil näher beschrieben.

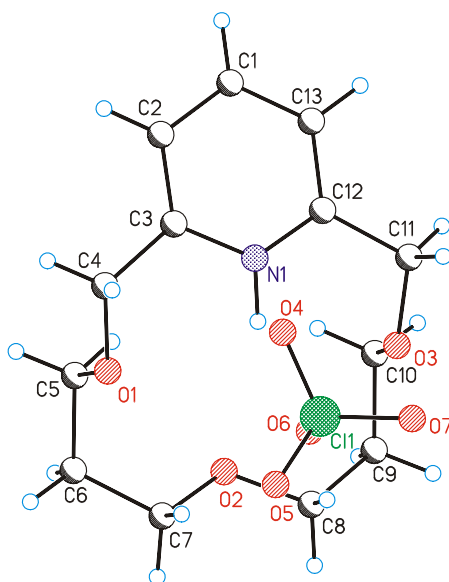
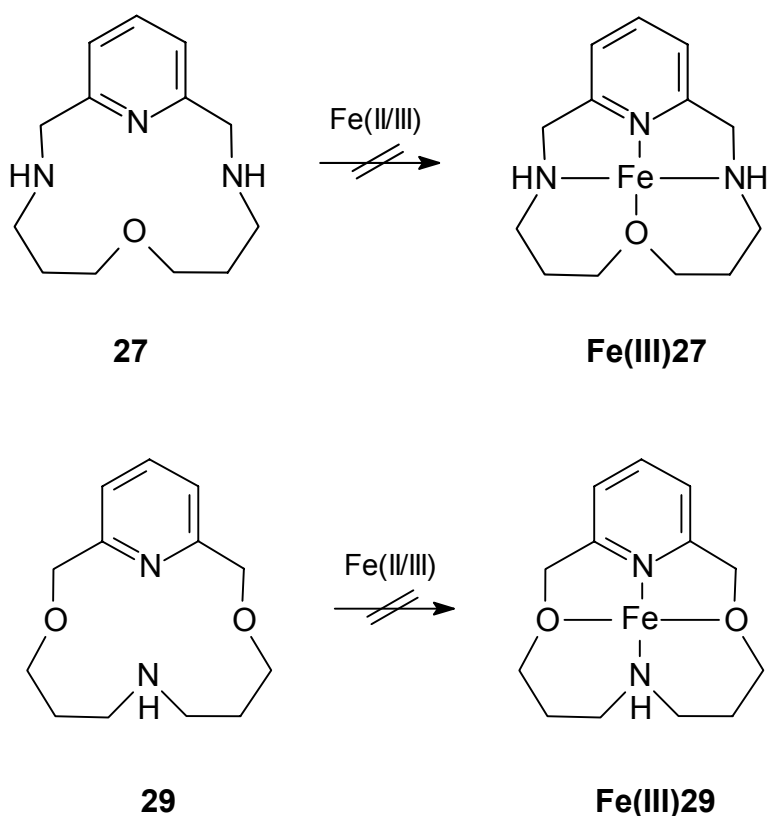


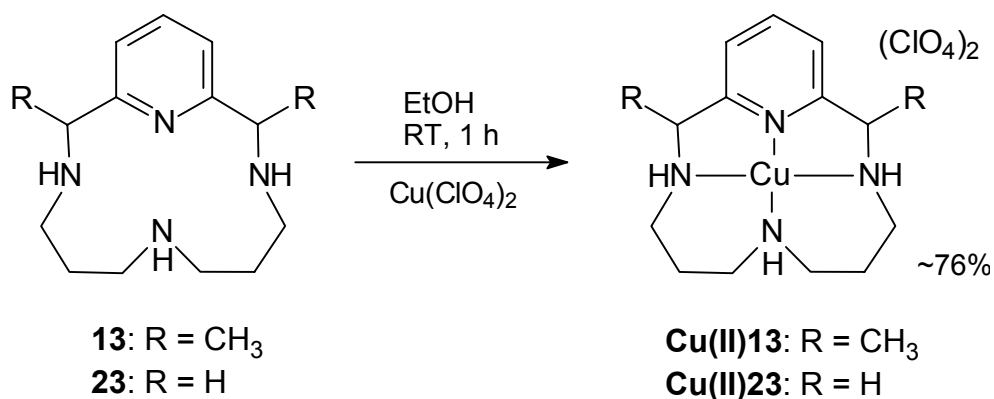
Abb. 8: Ermittelte Röntgenstruktur von **28-HClO₄** nach Eisen-Komplexbildungsversuch des Liganden **28** mit Eisen(III)-perchlorat.

Die Darstellung der Eisenkomplexe **Fe(III)27** und **Fe(III)24** gelang unter den gewählten Bedingungen, d. h. Variation der Reaktionsbedingungen wie bei **Fe(III)24** beschrieben, ebenfalls nicht. Ein Austausch von Stickstoff gegen Sauerstoff im makrozyklischen Ring wirkt sich somit wider Erwarten negativ auf die Komplexierungseigenschaften gegenüber Fe(II)/Fe(III) aus. Vermutlich ist die Größe der Kavität und damit die Flexibilität des Liganden in diesen Verbindungen für eine Eisenkomplexierung nicht ausreichend.

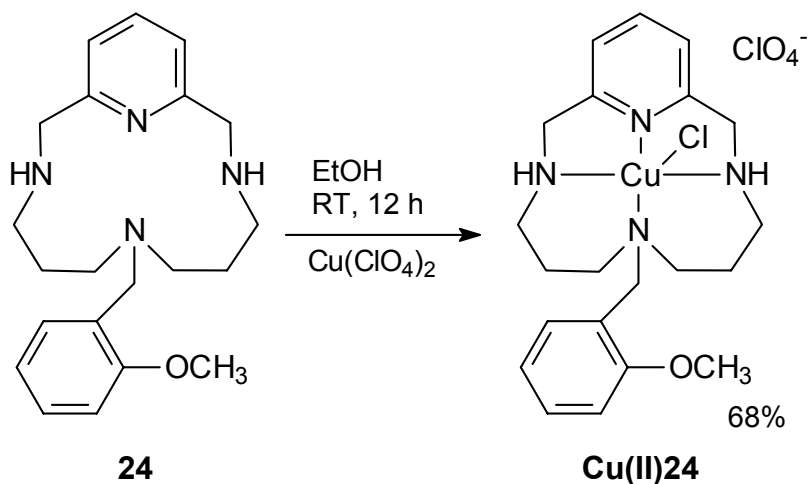


3.2.2 SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG DER KUPFER-KOMPLEXE

Die Darstellung der Kupfer(II)-Komplexe **Cu(II)13** und **Cu(II)23** erfolgte in einer glatten Komplexierungsreaktion bei Raumtemperatur mit Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat in Ethanol. Die Verwendung von Perchlorat als Gegenion resultierte aus den Erkenntnissen, die aus einer Literaturrecherche über bekannte SOD-mimetische Kupfer(II)-Komplexe gewonnen wurden.^[70]



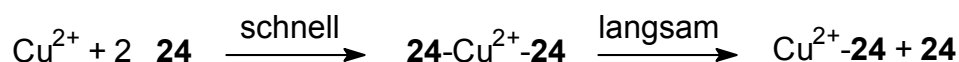
Im Gegensatz zur o. g. Eisen-Komplexierung gelang die Komplexierung von Cu(II) mit dem Liganden **24** ohne Probleme. Die Reaktion erfolgte in Ethanol mit Kupfer(II)-perchlorat-Tetra(dimethylsulfoxid). Nach Zugabe stöchiometrischer Mengen Kupfersalz-Lösung zur Ligand-Lösung war eine sofortige Bildung eines farblosen Niederschlages aus der blauen Reaktionsmischung erkennbar, der elementaranalytisch als 1:2-Cu(II)/**24**-Komplex identifiziert wurde. Die Ausbeute betrug ca. 60%. Nach Aufbewahren bei Raumtemperatur konnte nach 12 Stunden der 1:1-Komplex **Cu(II)24** in Form violetter Kristalle isoliert werden. Äußerst bemerkenswert ist die Tatsache, daß eindeutig ein Chlorid-Ion an Cu(II) koordiniert ist, obwohl bei der Herstellung keine Cl⁻-Ionen anwesend waren.



Das Kupfer(II)-Ion liegt lt. Röntgenstrukturanalyse (Abbildungen 9 und 10) etwas oberhalb der von den vier Ringstickstoffatomen aufgespannten Ebene ($\rho(\text{Cu(II)24}) = 0.311 \text{ \AA}$) und ist mit einem Bindungsabstand von 2.564 \AA an Chlorid koordiniert. Das zweite Gegenion Perchlorat ist nicht an das Zentralion koordiniert. Die Pyridinringe nehmen eine leicht verschobene *face-to-face* Orientierung an. Die im Kristall

auf tretende, gestreckte Geometrie, in der die 2-Methoxybenzylgruppe nicht direkt über Sauerstoff an Kupfer(II) koordiniert ist, kann auf Packungseffekte zurückgeführt werden. In Lösung sind diese Effekte nicht von Bedeutung und eine Koordination des Methoxysauerstoffatoms zum Cu(II)-Zentrum ist möglich. Zwischen Chlorid und dem Wasserstoffatom in 3-Position des Pyridinringes ist eine schwache Wasserstoffbrücke mit einem CH...Cl-Abstand von 2.686 Å und einem Winkel von 146.8° ausgebildet (Abbildung 10). Die C-H-Abstände wurden normalisiert.

Der zuerst gebildete 1:2-Komplex lässt sich durch eine kinetisch günstigere Komplexierung außerhalb der Kavität, bevorzugterweise über das frei zugängliche Sauerstoffatom am aromatischen Ring, erklären. Da jedoch Stickstoff für Kupfer(II) ein besseres Donatoratom ist als Sauerstoff, entsteht schließlich in einer langsameren Reaktion der thermodynamisch günstigere 1:1-Komplex mit dem Kupfer(II)-Atom im Zentrum des Makrozyklus. Da hierbei ein Ligandmolekül **24** wieder freigesetzt wird, ist die Reaktion auch noch entropisch begünstigt:



Die Struktur wurde mittels Röntgengbeugungsanalyse bestätigt (Abbildung 9).

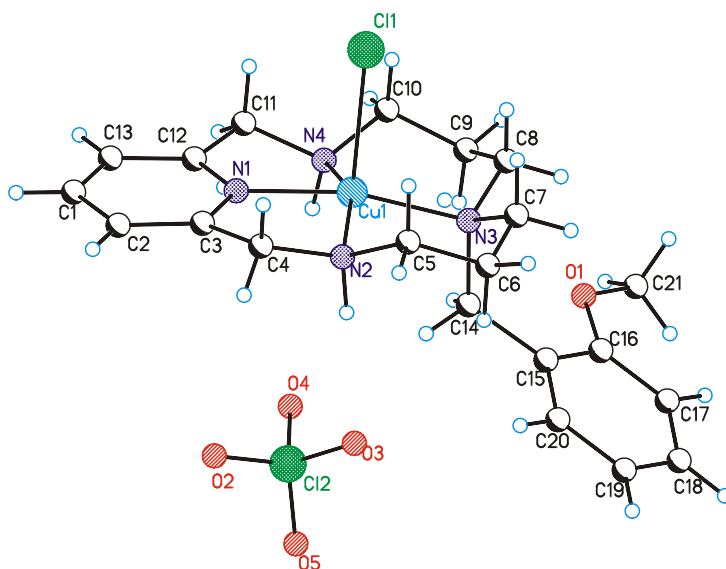


Abb. 9: Röntgenstruktur von **Cu(II)24** mit koordiniertem Chlorid und nicht-koordiniertem Perchlorat als Gegenionen. Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°): Cu1-Cl1 2.564, Cu1-N1 1.938, Cu1-N2 2.023, Cu1-N3 2.026, Cu1-N4 2.054, N1-Cu1-Cl1 92.8, N2-Cu1-Cl1 100.8, N3-Cu1-Cl1 101.1, N4-Cu1-Cl1 97.4, N2-Cu1-N1 81.9, N3-Cu1-N1 166.1, N4-Cu1-N1 81.0, N3-Cu1-N2 95.6, N4-Cu1-N2 155.6, N4-Cu1-N3 96.7.

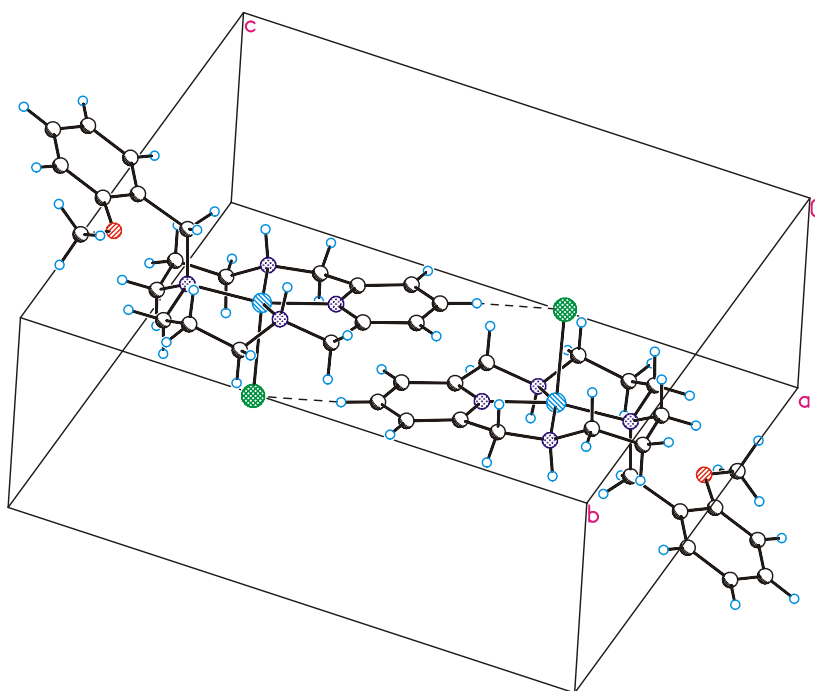
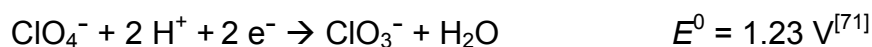


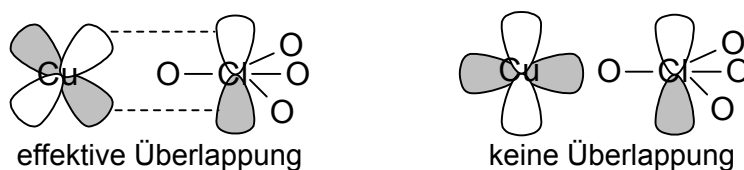
Abb. 10: Röntgenstruktur von **Cu(II)24** in Packung (C-H...Cl-Wechselwirkung: 2.686 Å, Winkel 146.8° (normalisiert))

Die Tatsache, daß Chlorid koordinierendes Gegenion im Komplex **Cu(II)24** ist bedarf der Erklärung. Da keine Chloridionen zugeführt wurden, muß ein Perchloration zum Chlorid reduziert worden sein. Obwohl Perchlorat ein starkes Oxidationsmittel ist, ist es im allgemeinen gegenüber Reduktionsmitteln kinetisch stabil, insbesondere bei höheren pH-Werten.



Als Konsequenz dessen wird Perchlorat häufig zur Regulation der Ionenstärke bei kinetischen und thermodynamischen Untersuchungen verwendet. Außerdem ist es ein kaum komplexierendes, relativ großes Anion. Warum in der hier vorgestellten Reaktion das Perchlorat unter den verwendeten milden Bedingungen bis zum Chlorid reduziert wurde, ist noch nicht eindeutig geklärt. Mehrere Faktoren können dafür verantwortlich gemacht werden: So muß sich z. B. ein Perchlorat-Komplex mit dem Reduktionsmittel (höchstwahrscheinlich Kupfer) gemäß eines *inner-sphere*-Mechanismus gebildet haben, der eine anschließende Umordnung der Elektronen

unter Bildung neuer Produkte ermöglichte. Der Unterschied zwischen Reduktionsmitteln, die mit Perchlorat reagieren und denen die nicht mit Perchlorat reagieren können, liegt lt. Literatur^[72] in der Anordnung der überlappenden Orbitale. Gegenüber Perchlorat aktive Substanzen besitzen ein antisymmetrisches Elektronendonator-Orbital bezüglich der Linie zwischen reduzierendem Atom sowie dem Brückensauerstoffatom und dem Chlorzentrum (Schema 9).



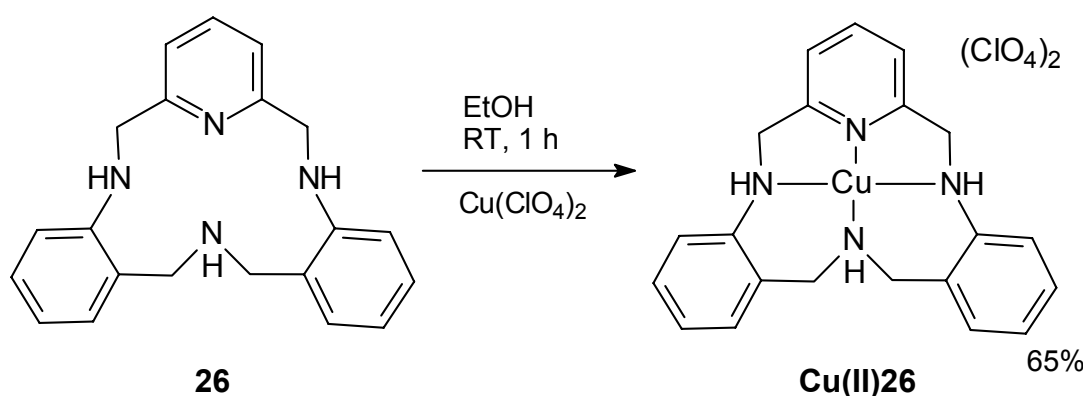
Schema 9

Zusätzlich zur Überlappungssymmetrie müssen sich die Donator- und Akzeptor-Orbitale auf ähnlichen Energieniveaus befinden. Vermutlich begünstigt eine mögliche Verzerrung des Perchlorats die Reduktion, da sonst das Orbital energetisch zu hoch liegt, um mit dem metallzentrierten Orbital wechselwirken zu können. Da das Chlorat-Ion (ClO_3^-) das erste stabile Reduktionsprodukt von Perchlorat ist, reagiert dieses entsprechend als Zwei-Elektronen-Oxidans. Somit ist es möglich, daß zwei Kupfer(II)-Ionen an der Reduktion unter Bildung von zwei Kupfer(III)-Ionen beteiligt sind. Erste Hinweise für die mögliche bidentale Orientierung eines Perchlorat-Ions zwischen zwei Kupfer-Ionen gibt die strukturelle Anordnung eines weiteren Kupfer-Komplexes **Cu(II)28** in Abbildung 12 wieder. Der Kupfer(III)-Oxidationszustand ist bei einigen Verbindungen eindeutig charakterisiert.^[73] Im Fall einer direkten Zwei-Elektronen-Oxidation von Kupfer(II) wird Kupfer(IV) gebildet. Dieser Oxidationszustand des Kupfers ist jedoch extrem selten beschrieben worden. Die weitere Reduktion des Chlorats zum Chlorid, könnte durch die bekannte Disproportionierungsreaktion zu Perchlorat und Chlorid erfolgen.^[74] Der instabile Kupfer(III)-Komplex wird wahrscheinlich durch das Lösungsmittel wieder reduziert und es bildet sich der stabile Kupfer(II)-Komplex, wie er in Abbildung 6 dargestellt ist.

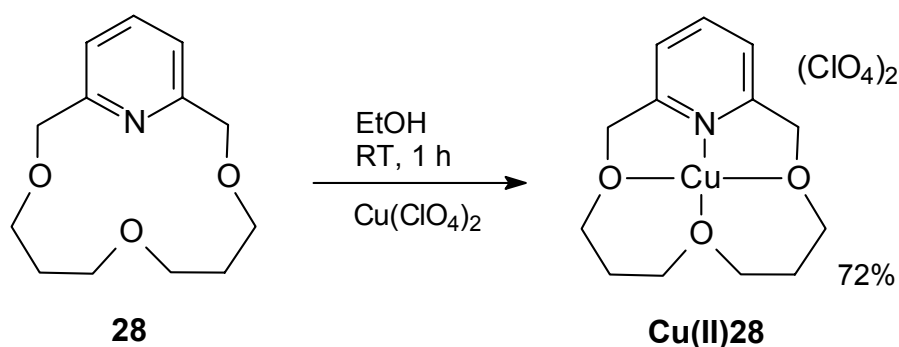
Verwendet man Kupfer(II)-perchlorat Hexahydrat als komplexierendes Salz ist die oben aufgeführte 1:2-Komplexierung nicht mehr direkt zu beobachten. Bei dem

isolierten Endprodukt handelt es sich aber um den gleichen 1:1-Komplex. Eine Perchloratreduktion wurde bereits von GOEDKEN *et al.*^[75] bei der Synthese eines makrozyklischen Eisenkomplexes beobachtet und auf die Bildung eines sehr reaktiven Intermediates zurückgeführt.

Die Darstellung des Kupfer-Komplexes **Cu(II)26** wurde gemäß der Herstellung der bereits vorgestellten Kupfer-Komplexe mit Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat durchgeführt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Liganden in Ethanol wurde hier allerdings in Suspension gearbeitet. Das Produkt wurde nach quantitativer Umsetzung durch Filtration isoliert.



Die Kupfer(II)-Komplexierung des Liganden **28** erfolgte problemlos mit Kupfer(II)-perchlorat-Tetra(dimethylsulfoxid) oder vorzugsweise mit Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat in Ethanol im Verhältnis 1:1 bei Raumtemperatur.



Der Metallkomplex **Cu(II)28** wurde in Form von hellblauen, Nadeln isoliert und über eine Röntgenstrukturanalyse charakterisiert (Abbildungen 11 und 12).

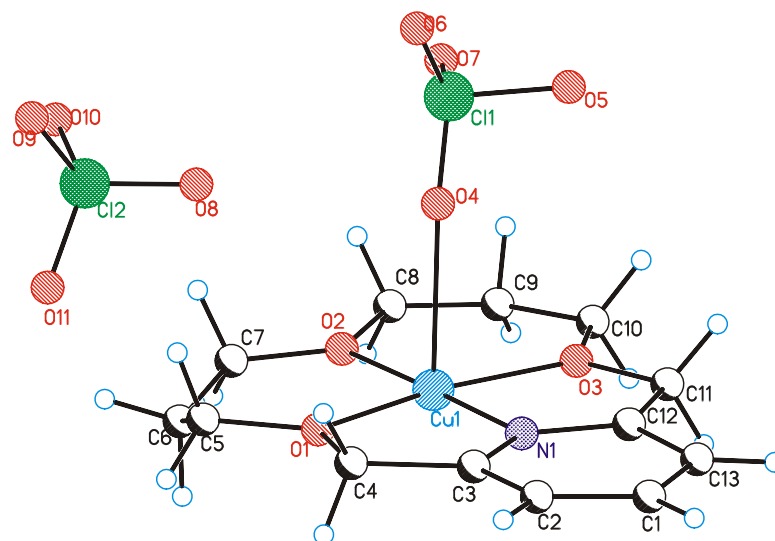


Abb. 11: Röntgenstruktur von **Cu(II)28**. Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°): Cu1-N1 1.885, Cu1-O1 1.955, Cu1-O2 1.931, Cu1-O3 1.964, Cu1-O4 2.425, O1- Cu1-N1 81.5, O2-Cu1-N1 178.7, O3-Cu1-N1 81.6, O4-Cu1-N1 89.6, O2-Cu1-O1 98.1, O3-Cu1-O1 163.0, O4-Cu1-O 191.9, O3-Cu1-O2 98.8, O4-Cu1-O2 91.6, O4-Cu1-O3 86.9.

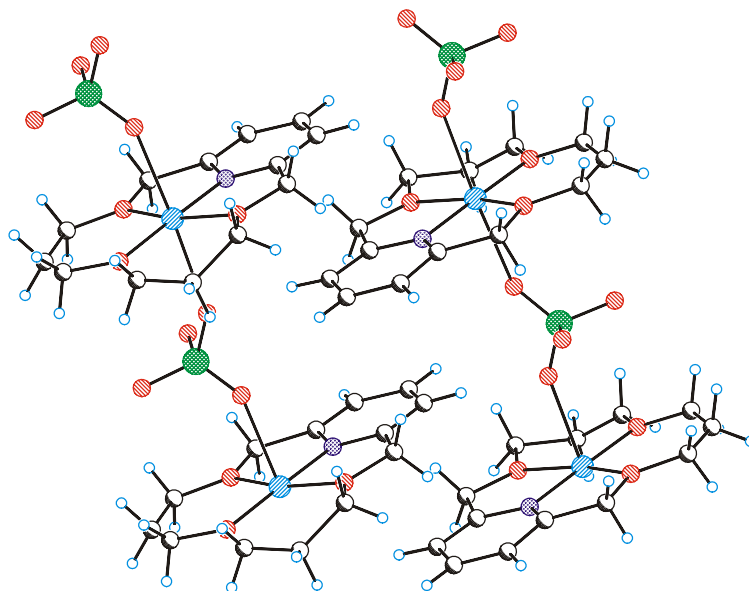
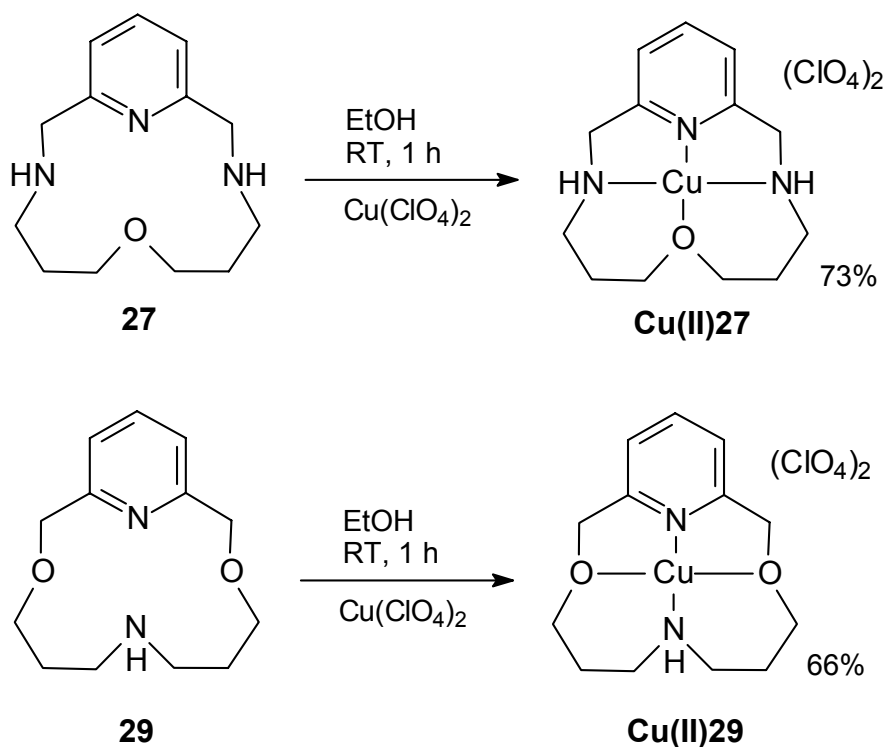


Abb. 12: Röntgenstruktur von **Cu(II)28** in Packung

Obwohl Perchlorat in der Regel als nicht koordinierendes Gegenion vorliegt, ist im Komplex **Cu(II)28** ein Perchlorat über zwei Sauerstoffatome bidentat an Kupfer gebunden. Der Abstand zwischen Cu und O beträgt 2.425 Å und 2.433 Å. Das Kupferion liegt in der Ebene der vier Heteroatome des Ringes ($\rho(\text{Cu(II)28}) = 0.003 \text{ Å}$). Die Pyridinringe nehmen eine leicht verschobene *face-to-face* Anordnung an. Im Kristall werden Ketten aus Metallkomplex und Perchlorat gebildet, die untereinander wie die Zähne eines Reißverschlusses angeordnet sind (Abbildung 12).

Es erfolgte ferner die Herstellung der Kupfer(II)-Komplexe mit den Makrocyclen **27** und **29** mit Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat in guten Ausbeuten.



3.2.3 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER METALL-KOMPLEXE

Der Eisen(III)-Komplex **Fe(III)23** wurde zur Bestimmung der magnetischen Eigenschaften ESR-spektroskopischen Untersuchungen unterzogen. Das Festkörperspektrum des reinen Komplexes liefert bei 77 K ein breites unstrukturiertes Signal über einen Bereich von mehr als 5000 Gauss. Bei Raumtemperatur treten die Signale um 3000 G jedoch etwas deutlicher hervor. Das Tieftemperatur-Spektrum (77 K) in Phosphatpuffer (pH 7.2) weist aufgrund signifikanter Signale um 1000 bis 1300 G ($g = 6.80$ bis 5.23) auf das Vorliegen eines Eisen(III)-*high-spin*-Komplexes hin (Abbildung 13) und bestätigt damit das Ergebnis von MELNYK *et al.*^[7].

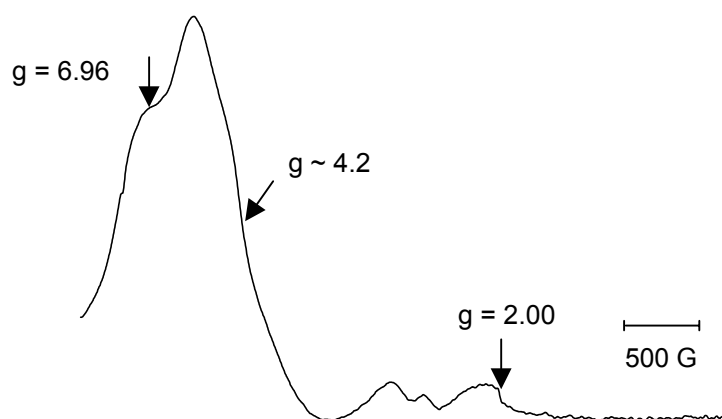


Abb. 13: ESR-Spektrum von **Fe(III)23** bei 77 K in Phosphat-Puffer (pH 7.2).

NMR-Studien sind mit paramagnetischen Eisen-Komplexen nur selten möglich. Lediglich der *high-spin*-Komplex **Fe(III)23** wurde über Kernresonanz-Spektren eindeutig charakterisiert. Die Protonenkopplung wurde mit Hilfe von COSY-Spektren zugeordnet, da die einzelnen Signale aufgrund der Linienverbreiterung durch das paramagnetische Eisen kein Aufspaltungsmuster zeigten (Abbildung 14).

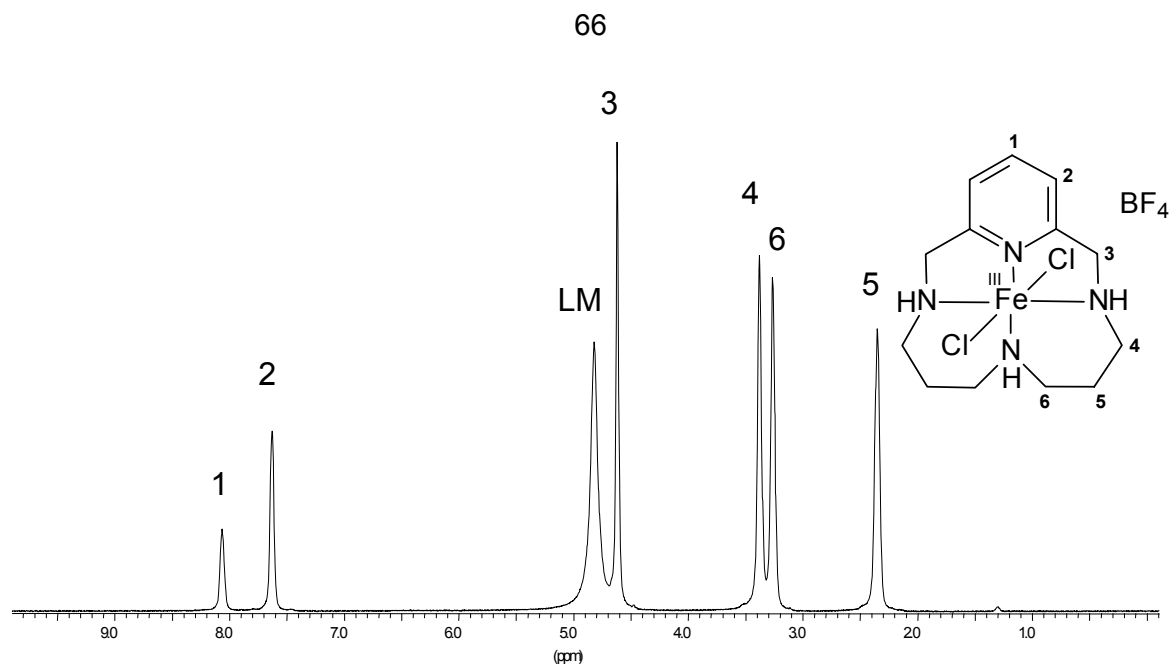
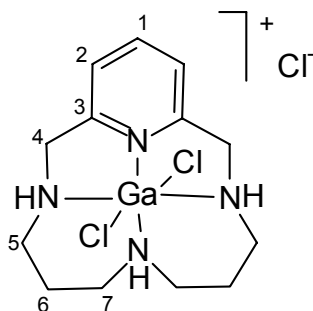


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von **Fe(III)23** in D_2O

Zur kernresonanzspektroskopischen Untersuchung von paramagnetischen Metall-Komplexen bietet sich die Verwendung des dem Eisen(III) im Verhalten ähnlichen aber diamagnetischen Gallium(III) als Metallion an. Daher wurde GaCl_3 mit dem Liganden **23** in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur komplexiert und das Produkt **Ga(III)23** NMR-Spektroskopisch untersucht.

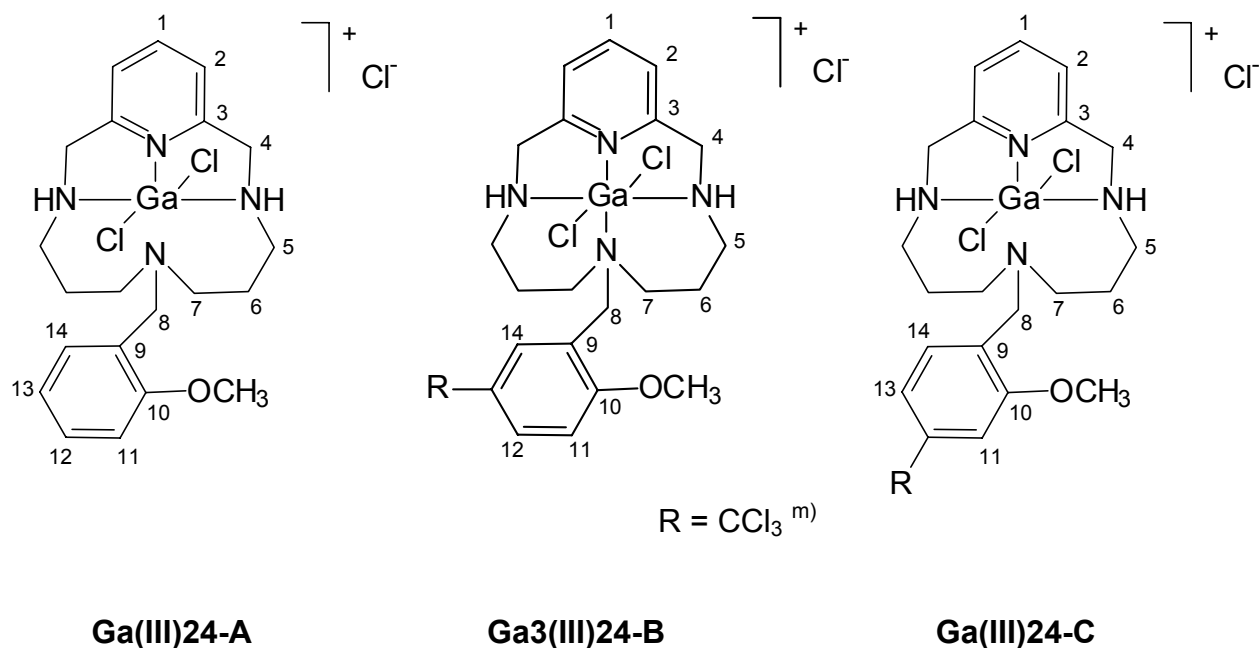


Ga(III)23

Ein Vergleich der Spektren von **Ga(III)23** und **Fe(III)23** zeigte eine gute Übereinstimmung der spektroskopischen Eigenschaften bezüglich der chemischen Verschiebungen der beiden Metall-Komplexe, wobei das diamagnetische Gallium zusätzlich die Detektion des Aufspaltungsmusters ermöglicht. Eine Schwierigkeit, die bei der Verwendung von Galliumchlorid auftritt, ist, daß es selbst bei sorgfältiger Handhabung mit Spuren von Feuchtigkeit hydrolysiert. Außerdem wirkt GaCl_3 ähnlich

wie AlCl_3 als Katalysator bei organischen Synthesen, so daß unerwünschte Nebenreaktionen nicht immer ausgeschlossen werden können.

So führte eine Gallium-Komplexierung bei Raumtemperatur mit dem Liganden **24** unter stöchiometrischen Bedingungen in wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff neben **Ga(III)24-A** zu den Nebenprodukten **Ga(III)24-B** und **Ga(III)24-C**, in denen die Benzylgruppe in *para*- oder *meta*-Position zur Methoxygruppe substituiert wurde.



Die ^1H -NMR-spektroskopische Auswertung ergab ein Produktgemisch-Verhältnis von **A** : **B** : **C** = 3.9 : 2.0 : 1.0 (Abbildung 14). Die maximale Tieffeld-Verschiebung im Vergleich zum unkomplexierten Liganden **24** betrug 0.9 ppm (4-H). R ist vermutlich Trichlormethyl, wobei GaCl_3 als Lewisäure fungierte.

^{m)} Auf der Basis der Reaktion und der Spektren vermutete Substitution.

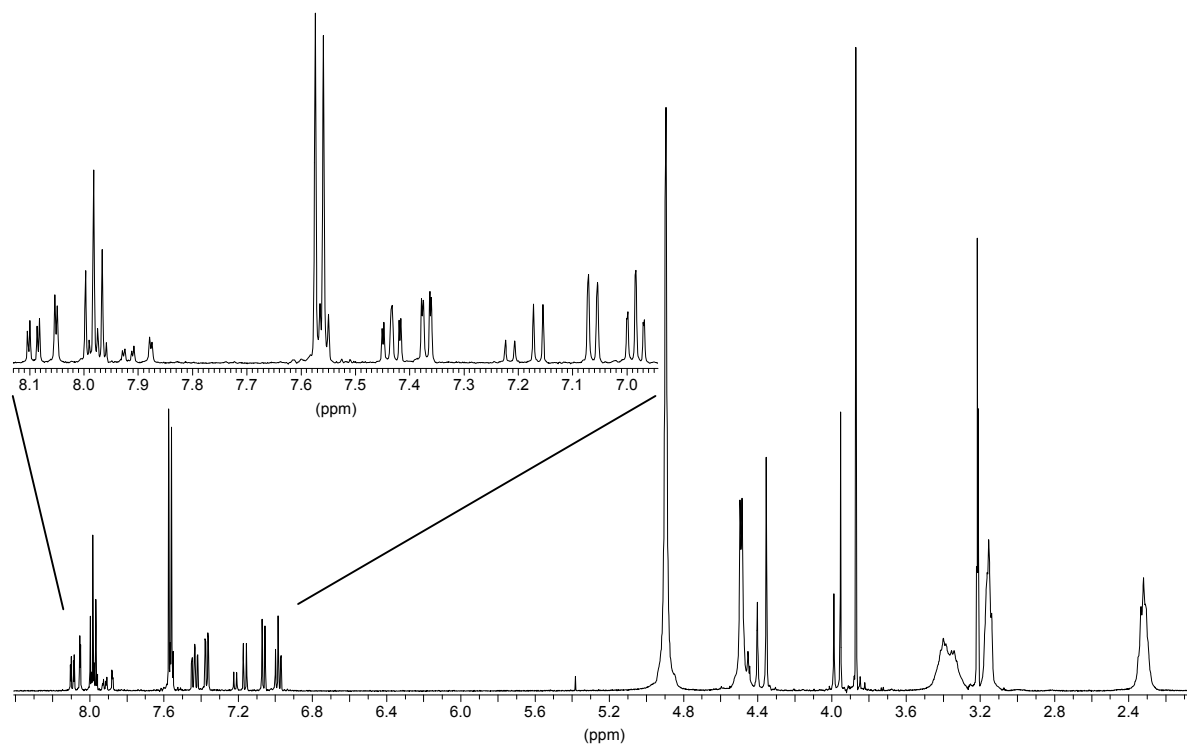
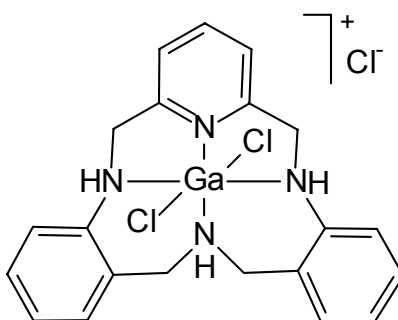


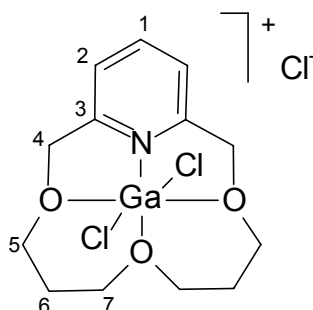
Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von **Ga(III)24** (in MeOD). Produktgemisch-Verhältnis von **A** : **B** : **C** = 3.9 : 2.0 : 1.0 (Detaillierte Auswertung im Experimentellen Teil).

Weiterhin wurde der aromatenreiche Ligand **26** mit Gallium(III)-chlorid in Dimethylsulfoxid versetzt und NMR-spektroskopisch untersucht. Das Auftreten vieler zusätzlicher, unbekannter Signale deutet jedoch auf Zersetzung oder Substitution am aromatischen Ring hin.



Ga(III)26

Gallium(III) ist ebenfalls als diamagnetisches Zentralion für sauerstoffhaltige Liganden (z. B. **28**) geeignet. Der Komplex **Ga(III)28** zeigt die im experimentellen Teil ausgewerteten Spektren. Die maximale Verschiebung im Vergleich zum unkomplexierten Liganden **28** betrug 0.8 ppm (1-H).

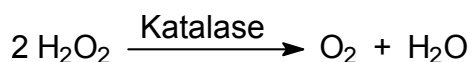


Ga(III)28

4 UNTERSUCHUNGEN ZUR ENZYMAKTIVITÄT VON METALL-KOMPLEXEN

4.1 UNTERSUCHUNGEN ZUR KATALASE-MIMETISCHEN AKTIVITÄT

Für die Bestimmung der katalytischen Aktivität Katalase-mimetischer Komplexverbindungen kann man sich einer Palette unterschiedlicher Verfahren bedienen. Sie beruhen alle auf der von nativer Katalase katalysierten Reaktion, in der zwei Moleküle Wasserstoffperoxid zu den Produkten Sauerstoff und Wasser umgesetzt werden.



Es besteht zum einen die Möglichkeit der Messung der Reaktionsgeschwindigkeiten, aber auch die quantitative Analyse des Eduktes oder der Produkte ist möglich. Vorteilhaft ist sicherlich die Kombination mehrerer Verfahren. Grundlage der hier beschriebenen Aktivitätsmessungen bildet die Untersuchung der Sauerstoffentwicklung. Die bei der katalytischen Zersetzung von Wasserstoffperoxid mit dem Eisen(III)-Komplex **Fe(III)13** freigesetzte Gasmenge wurde in vorhergehenden Messungen^[76] zunächst an einer Hochvakuumanlage mit Hilfe einer Töpler-Gassammelpumpe volumetrisch bestimmt. Diese Ergebnisse sind teilweise in das folgende Kapitel integriert worden. Schwerpunkt der neuen Untersuchungen ist

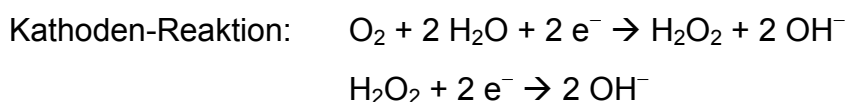
die elektrochemische Messung der Sauerstofffreisetzung mittels einer Clark-Elektrode.

4.1.1 ELEKTROCHEMISCHE SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT HILFE DER CLARK-ELEKTRODE

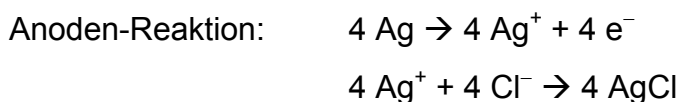
Zur Messung der Sauerstoffkonzentration nach Umsetzung von Wasserstoffperoxid wird der Sauerstoff-Partialdruck in wäßrigen Lösungen polarografisch mit einer Clark-Elektrode bestimmt.

4.1.1.1 Aufbau und Funktion der Clark-Elektrode

Die gassensitive Elektrode besteht aus einer Platin-Kathode (2 mm Durchmesser) und einer ringförmig angeordneten Silber-Anode. Als Elektrolyt dient eine 1.5 M Kaliumchlorid-Lösung, die für den elektrischen Kontakt sorgt. Die Elektrode wird von einer 12 µm-Teflonmembran umschlossen und mit einer konstanten Gleichspannung von 750 mV polarisiert. Der durch die Membran diffundierende Sauerstoff wird an der Kathodenoberfläche entsprechend einem Vier-Elektronen-Mechanismus reduziert.



Ein mit 1.5 M Kaliumchlorid-Lösung getränktes Papier (Zigarettenpapier) unter der Teflonmembran dient als Elektrolytbrücke und gewährleistet einen geschlossenen Stromkreis. An der Anode wird das Silber oxidiert und Silberchlorid abgeschieden.



Der dadurch erzeugte Strom steht im direkten stöchiometrischen Verhältnis zur Sauerstoff-Reduktion und wird als Spannungsänderung detektiert (ΔU in Abbildung 16). Die Meßdaten werden mit Hilfe eines Personalcomputers erfaßt, der mit einer speziellen Datenaquisitionskarte ausgestattet ist. Das Steuer-, Datenaufnahme- und Auswerteprogramm wurde mit Hilfe der graphischen Meßoberfläche DigiS[®] realisiert.

Dieses Programmpaket ermöglicht die Aufnahme, Darstellung, Sicherung und Auswertung der Daten. Über ein speziell für die Sauerstoff-Messungen konzipiertes Blockschaltbild (s. Experimenteller Teil) wird der gesamte Messvorgang mit anschließender Messwertverarbeitung definiert und gesteuert. In Abbildung 16 ist der typische Verlauf einer Zeit-Spannungs-Kurve gezeigt, wie sie als Meßsignal während einer O_2 -Freisetzung durch Detektion mit einer Clark-Elektrode erhalten wird.

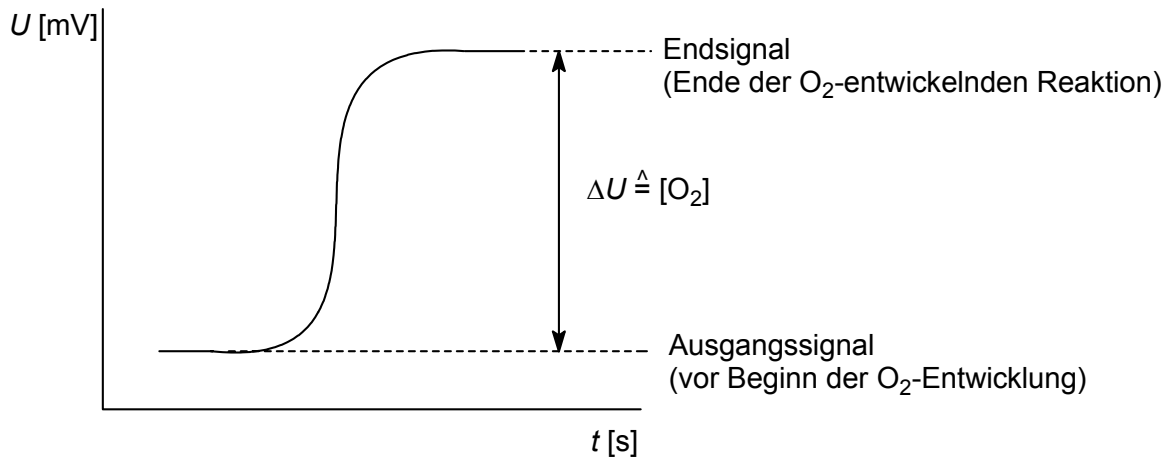


Abb. 16: Detektierte Zeit-Spannungs-Kurve während der O_2 -Freisetzung mit Hilfe einer Clark-Elektrode.

Die schematische Darstellung der Elektrodeneinheit (Seitenansicht) mit den Elektrodenreaktionen ist in der Abbildung 17 wiedergegeben.

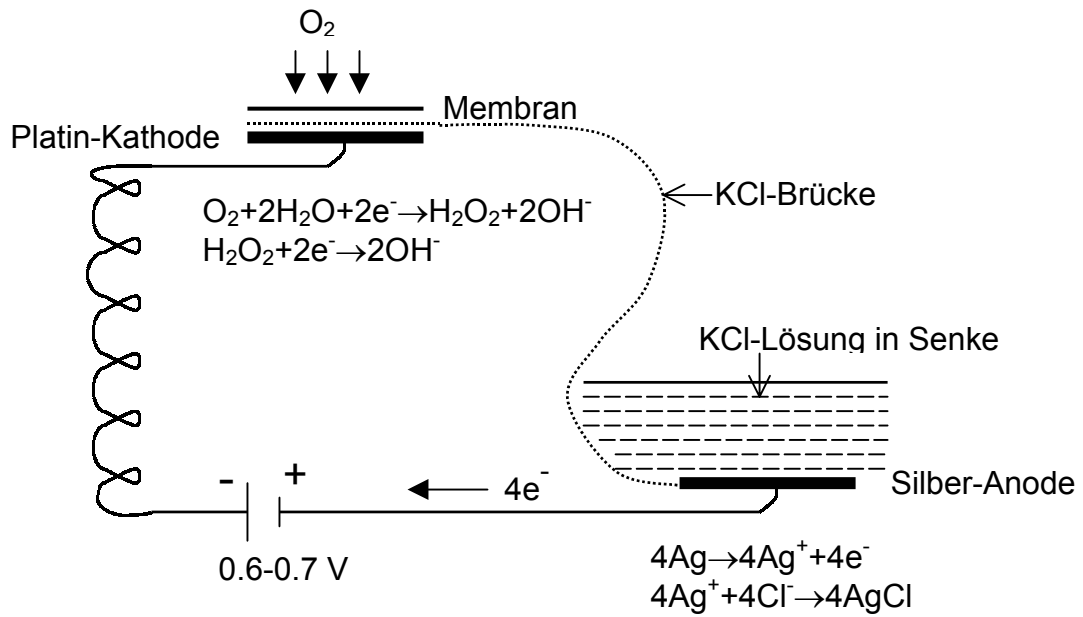


Abb. 17: Schematische Darstellung der Elektroden-Reaktion der Clark-Elektrode

Die in Abbildung 17 vorgestellte Elektrodeneinheit (s. Nr. 4 in Abb. 18) befindet sich am Boden der Reaktionskammer. Ein direkt über der membranumschlossenen Platin-Kathode befindlicher Magnetrührstab bewirkt die kontinuierliche Durchmischung der Reaktionslösung. Die Reaktionskammer ist mit einem Stempel verschlossen, der das Volumen auf 0.2 mL bis 2.0 mL begrenzt.

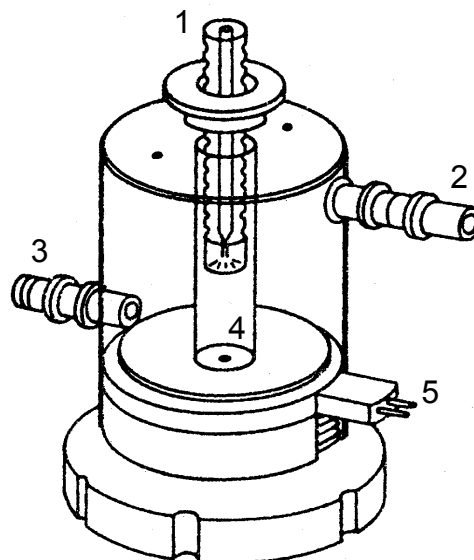
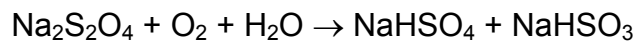


Abb. 18: Schematische Darstellung der temperierbaren Meßzelle zur Sauerstoff-Detektion (1: höhenverstellbarer Stempel mit unten konisch auslaufender Kapillare zur Definition der Reaktionskammergröße sowie zur Gewährleistung des Gasaustausches mit der Atmosphäre und Verhinderung von Verwirbelungen, 2: Wasserauslass; 3: Wassereinlass; 4: Elektrode (s. Abb. 17); 5: Kabelanschluss)

4.1.1.2 Kalibrierung der Clark-Elektrode

Die Elektrode muß täglich neu kalibriert werden, da der Partialdruck des atmosphärischen Sauerstoffs in der Meßlösung nicht konstant ist und die elektrochemische Reaktion auch ohne Anwesenheit von Sauerstoff einen minimalen Reststrom erzeugt, der sich zum elektrochemischen Signal der O₂-Reduktion addiert. Die Differenz zwischen dem Sauerstoff-Nullwert und dem elektrischen Nullwert wird durch Verwendung einer Natriumdithionit-Lösung ermittelt. Der im bidestillierten Wasser gelöste Sauerstoff wird entsprechend der folgenden Reaktionsgleichung verbraucht:

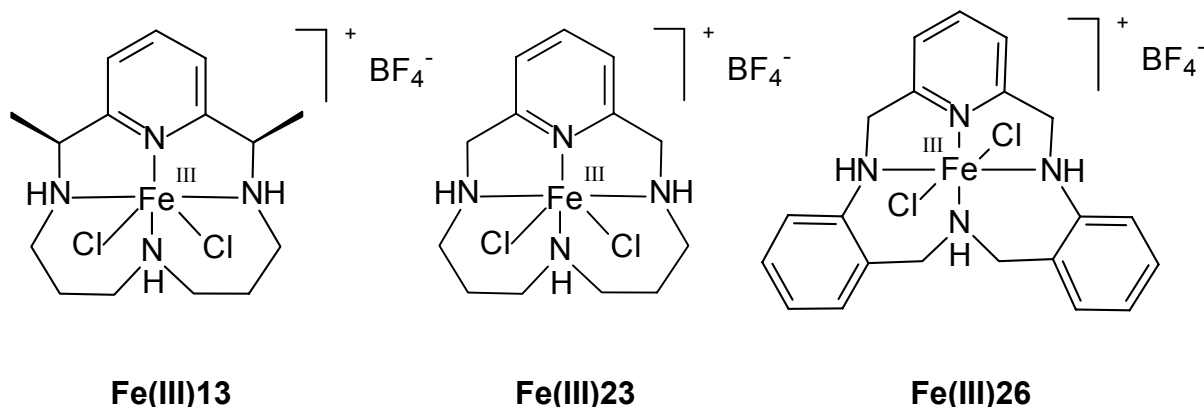


Um eine Beschädigung der Membran zu verhindern, wird die Dithionit-Lösung sofort nach der Kalibrierung entfernt.

Anschließend wird der an der Kathode durch Sauerstoffreduktion erzeugte elektrische Strom normiert. Dazu werden bekannte Konzentrationen an Wasserstoffperoxid in 1.0 mL Lösung mit 1 µL natürlicher Katalase vollständig in Sauerstoff und Wasser zersetzt. Die zu erwartende Sauerstoffkonzentration wird der ermittelten Spannungsdifferenz zugeordnet, wobei sich eine lineare Abhängigkeit ergibt. Die in dieser Arbeit zur Kalibrierung gewählten Wasserstoffperoxid-Konzentrationen liegen im Bereich von 100 µM bis 500 µM und wurden in 100 µM-Schritten variiert.

4.1.1.3 Ergebnisse und Diskussion zur katalaseartigen Aktivität der Fe(III)-Komplexe

Die Untersuchungen zur Wasserstoffperoxid-Zersetzung wurden mit den folgenden synthetisierten Eisen(III)-Komplexen durchgeführt:



Frühere volumetrische Sauerstoffmessungen mit einer Töpler-Gassammelpumpe ergaben für den Komplex **Fe(III)13** eine Umsatzzahl (*turn-over number*, TON) von $[O_2]/[Fe(III)13] = 50$ mit $[H_2O_2]_0 = 260$ mM und $[Fe(III)13]_0 = 1$ mM bei pH 4.6, d. h. ein mol des Katalysators kann unter diesen Bedingungen ca. 100 mol Wasserstoffperoxid zu 50 mol Sauerstoff zersetzen. Dies entspricht etwa 37% des eingesetzten H_2O_2 . Die Konzentrationen wurden entsprechend den Literaturhinweisen^[7] so gewählt, daß eine mögliche Dimerisierung des Komplexes in der Natriumacetat gepufferten Lösung vermieden werden konnte. Demzufolge wurde die Komplexkonzentration in der Reaktionsmischung von 1 mM nicht überschritten.

Eine katalytische Sauerstoffentwicklung konnte bei sehr hohen Wasserstoffperoxid-Konzentrationen gezeigt werden. Dieses Ergebnis bestätigt zunächst die Aussage von MELNYK *et al.*^[37] bezüglich einer katalaseartigen Reaktion im sauren pH-Bereich, obwohl in der zitierten Arbeit keine absoluten Sauerstoff-Konzentrationen angegeben werden. Die Verwendung kleinerer Konzentrationen der Ausgangsstoffe in Richtung physiologisch relevanter Bereiche deutete jedoch auf einen veränderten Reaktionsmechanismus hin, bei dem die Bildung von Sauerstoff nur eine unerhebliche Nebenreaktion darstellt und es frühzeitig zur Zerstörung des Eisen-Komplexes kommt.

Die Abbildung 19 zeigt die mit der Clark-Elektrode ermittelte Sauerstoffausbeute nach der H_2O_2 -Zersetzung in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration ($0\text{--}36\ \mu\text{M}$) mit einer konstanten H_2O_2 -Anfangskonzentration von $260\ \text{mM}$ bei $\text{pH}\ 4.6$ (Acetatpuffer). Bei **Fe(III)13**-Konzentrationen $<10\ \mu\text{M}$ ist keine Sauerstoffentwicklung detektierbar, diese liegt jedoch eventuell unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der Meßapparatur ($\leq 5\ \mu\text{M}$). Eine Erhöhung der Komplex-Konzentration auf $>7\ \mu\text{M}$ führt dann zu einem meßbaren, näherungsweise linearen Anstieg der Sauerstoffbildung. Die maximal zu erwartende Sauerstoffkonzentration bei ständiger H_2O_2 -Zersetzung beträgt $130\ \text{mM}$, wenn man die $2:1$ -Stöchiometrie der Katalase zugrundelegt. Demzufolge beträgt die Sauerstoffausbeute in dieser Reaktion mit $36\ \mu\text{M}$ **Fe(III)13** weniger als 1% . Eine weitere Erhöhung der Katalysatorkonzentration führt zum Entgasen des Sauerstoffs aus der Lösung, da dessen Sättigungskonzentration überschritten wird, welche bei $25\ ^\circ\text{C}$ und einem Druck von $1013\ \text{hPa}$ $1.28\ \text{mM}$ bzw. $1.00\ \text{mM}$ bei $37\ ^\circ\text{C}$ beträgt.^[77] Hierbei wird vorausgesetzt, daß chemisch indifferente Zusätze zum Wasser (Elektrolyte) die Sättigungskonzentration des O_2 nicht wesentlich beeinflussen.

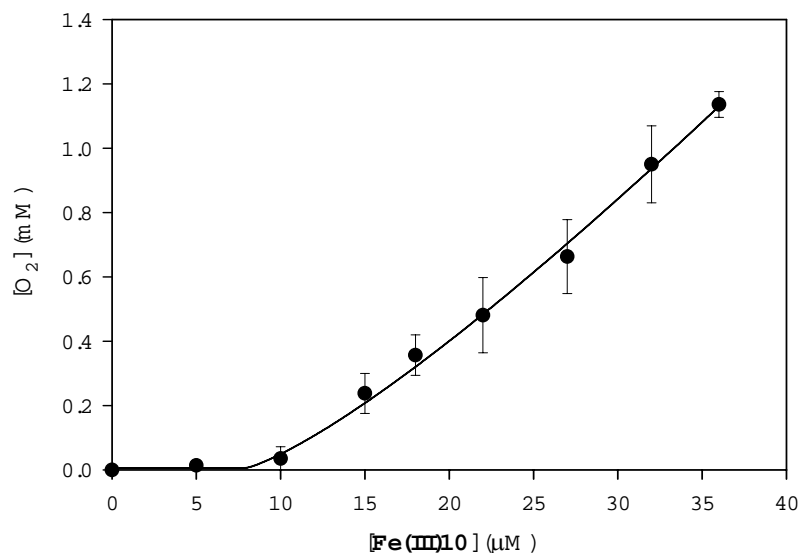


Abb. 19: Maximale Sauerstoffentwicklung bei der Reaktion zwischen **Fe(III)13** und H_2O_2 als Funktion der Katalysatorkonzentration. ($[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 260\ \text{mM}$; $T = 25\ ^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.6$)

Eine ähnliche Beobachtung, d. h. nur geringe Sauerstoffentwicklung, wurde bei Messungen in Abhängigkeit von der Wasserstoffperoxid-Konzentration und konstanter $[\text{Fe(III)13}]_0 = 22 \mu\text{M}$ gemacht. Aus der Steigung der Regressionsgeraden berechnet sich die Sauerstoffausbeute zu lediglich 0.4% (Abbildung 20). Diese Untersuchungen machen deutlich, daß zwar bei pH 4.6 und den gewählten Bedingungen eine Sauerstoffentwicklung detektiert werden kann, aber auf keinen Fall von einer katalaseartigen Reaktion gesprochen werden sollte.

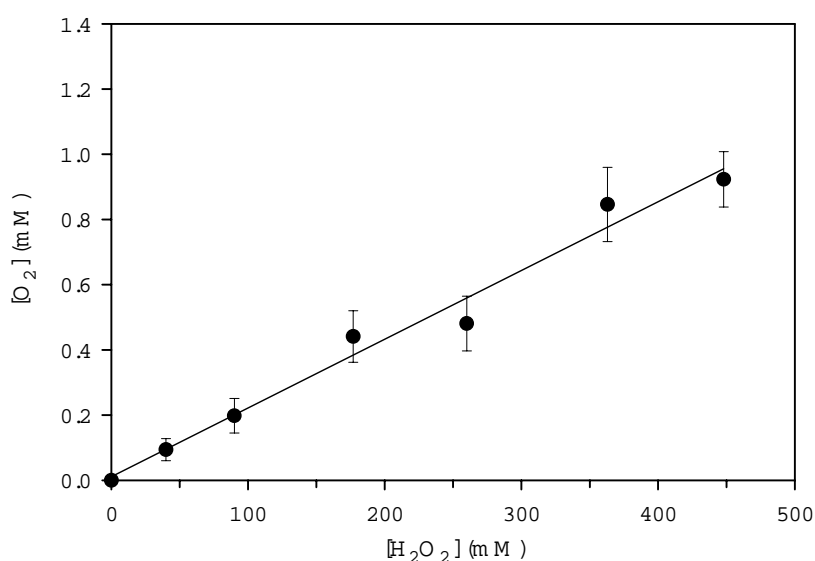


Abb. 20: Sauerstoffentwicklung bei der Reaktion zwischen **Fe(III)13** und H_2O_2 als Funktion der H_2O_2 -Konzentration. ($[\text{Fe(III)13}]_0 = 22 \mu\text{M}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.6$)

Da nicht zu erwarten war, daß die Methylgruppen in **13** einen beobachtbaren Einfluß auf die katalytische Aktivität besitzen und lediglich das Problem der Isomerenbildung mit sich bringen, wurde der synthetisch einfacher zugängliche Eisenkomplex **Fe(III)23** hergestellt und untersucht. Abbildung 21 zeigt die grafische Darstellung der Sauerstoffentwicklung in Abhängigkeit von der Katalysator-Konzentration für die beiden Wasserstoffperoxid-Anfangskonzentrationen von 40 mM (obere Linie) und 5 mM (untere Linie). Die Sauerstofffreisetzung zeigt jeweils eine lineare Abhängigkeit. Mit 40 mM H_2O_2 und 100 μM **Fe(III)23** liegt die Sauerstoffausbeute, bezüglich der bei 100%iger Peroxidzersetzung maximal möglichen, nur bei 1.2%. Mit 5 mM H_2O_2 und der gleichen Konzentration an Katalysator steigt der Anteil auf 5.4% an. Mechanistische Schlüsse können aus diesen Ergebnissen nicht gezogen werden. Aus den Experimenten ist aber eindeutig zu schließen, daß es sich

im Sinne einer katalasemimetischen Wasserstoffperoxid-Zersetzung zu Sauerstoff und Wasser nur um eine unbedeutende Nebenreaktion handeln kann.

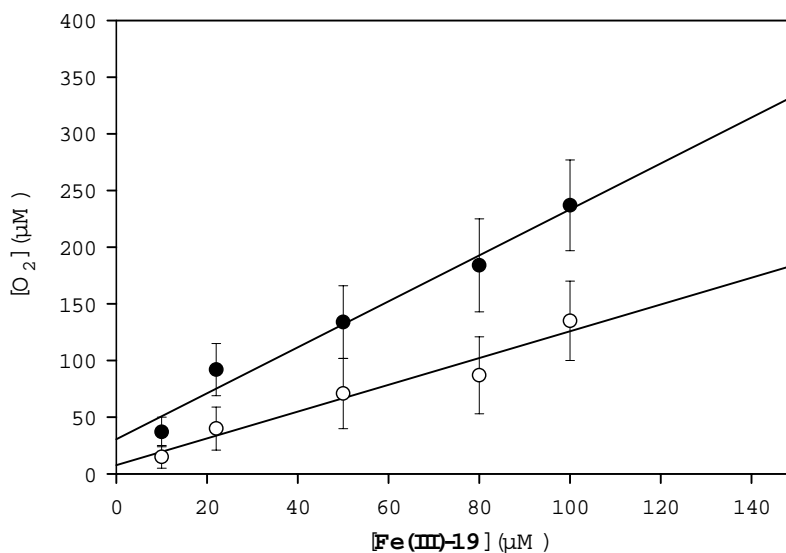


Abb. 21: Sauerstoffentwicklung bei der Reaktion zwischen **Fe(III)23** und H_2O_2 als Funktion der Katalysator-Konzentration. (geschlossene Kreise: $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 5 \text{ mM}$; offene Kreise: $[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 40 \text{ mM}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.6$)

Die Vergleichbarkeit der H_2O_2 -zersetzenden Eigenschaften der Eisen-Komplexe **Fe(III)13** und **Fe(III)23** zeigt die Abbildung 22. Die Sauerstoffausbeuten in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentrationen stimmen im Rahmen der Fehlergrenzen überein, wobei die Aktivität von **Fe(III)23** tendenziell leicht unter der von **Fe(III)13** liegt. Rechnerisch lässt sich diese Beobachtung durch Vergleich der Steigungen in den Regressionsgeraden für **Fe(III)13** zu 0.42% und **Fe(III)23** zu 0.36% verdeutlichen.

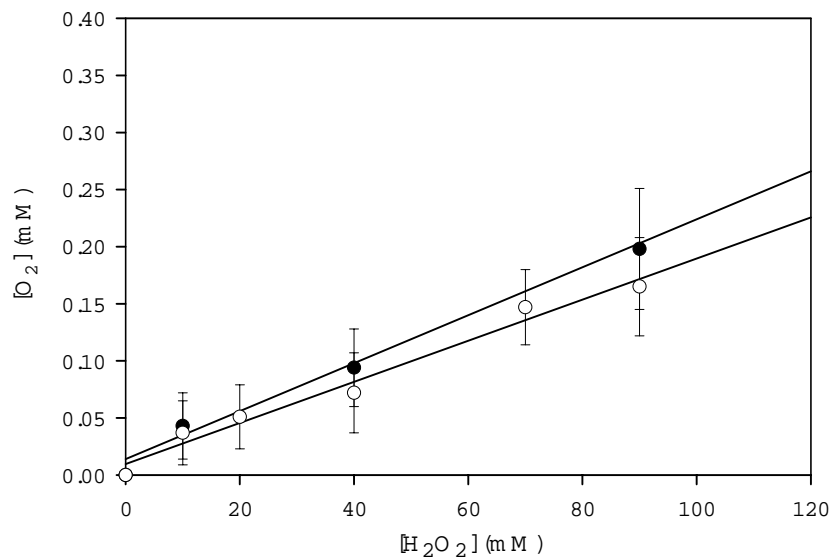


Abb. 22: Grafischer Vergleich der Sauerstoffentwicklung aus der Reaktion zwischen **Fe(III)13** (geschlossene Kreise) und **Fe(III)23** (offene Kreise) mit H₂O₂.

In Hinblick auf eine potentielle katalasemimetische Aktivität ist die Art der Wasserstoffperoxidzerersetzung bei physiologisch relevanten pH-Wert wesentlich bedeutsamer als bei pH 4.6. Die Abbildung 23 zeigt grafisch die Zersetzung von Wasserstoffperoxid durch **Fe(III)23** (22 μ M) als Funktion der Wasserstoffperoxid-Anfangskonzentration in Phosphatpuffer bei pH 7.2. Die Reaktion setzt bei den gegebenen Bedingungen keinen Sauerstoff frei, baut aber bis zu 54% H₂O₂ ab. Auch diese Ergebnisse wurden mit einer Clark-Elektrode erhalten. Hierzu wurde eine definierte Menge an Wasserstoffperoxid in Puffer mit einer bekannten Menge an Katalysator **Fe(III)23** versetzt. Es konnte hier keine Sauerstoffentwicklung detektiert werden ($\geq 0.1 \mu$ M). Nach 150 s Reaktionszeit erfolgte eine vollständige Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch Zusatz eines Überschusses an Katalase. Die hiermit ermittelte Konzentration an Sauerstoff wies auf eine vorangegangene Peroxidzerersetzung ohne Sauerstoffbildung hin, die über Differenzrechnung bestimmt werden konnte. Die Reaktionszeit von 150 s wurde nach Testmessungen gewählt, da hier keine Änderung der Konzentrationen mehr zu erwarten war. Die gestrichelte Gerade in Abbildung 23 stellt die theoretisch maximal mögliche Sauerstoffentwicklung unter Berücksichtigung der eingesetzten Wasserstoffperoxid-

Anfangskonzentration dar. Die Gegenwart von SOD in der Reaktionslösung hat auf die Art der Wasserstoffperoxidzerersetzung keinen Einfluß. Somit ist das Auftreten von Superoxid als reaktives Intermediat relativ unwahrscheinlich.

Obwohl der Katalysator **Fe(III)23** Wasserstoffperoxid bei pH 7.2 effizient zersetzt, kann bereits aufgrund der Produkte nicht von einer katalaseartigen Reaktion ausgegangen werden.

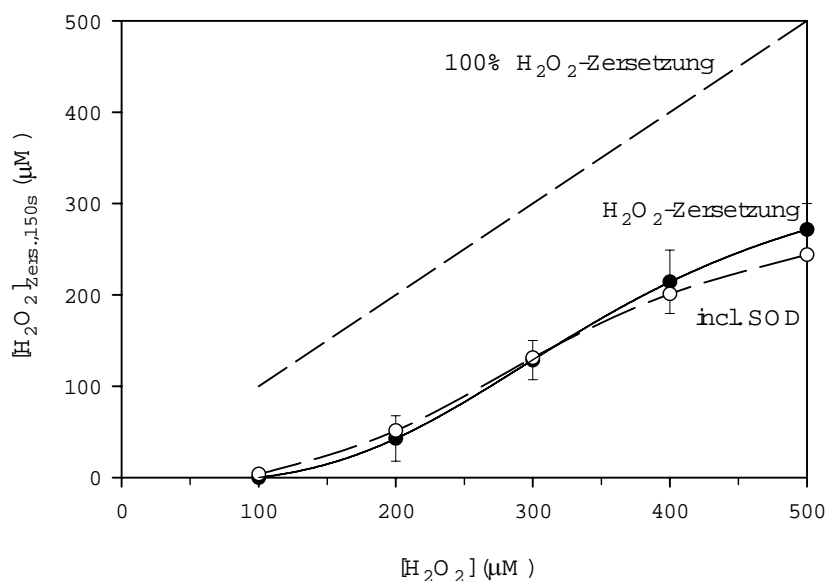
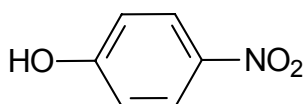
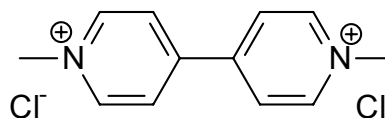
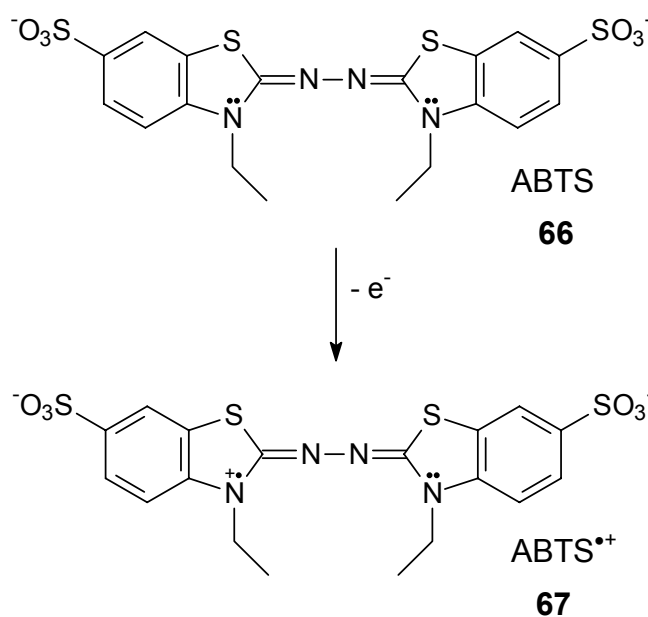


Abb. 23: Grafische Darstellung der Zersetzung von H₂O₂ aus der Reaktion mit **Fe(III)23** in Abhängigkeit von [H₂O₂] ohne Sauerstoffentwicklung. ([**Fe(III)23**]₀ = 22 μM; T = 25 °C; pH = 7.2)

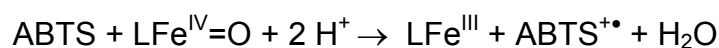
Um mechanistische Hinweise bezüglich der Intermediate und Produkte der H₂O₂-Zersetzung mit **Fe(III)23** zu erhalten, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Eine eindeutige, charakteristische Reaktion in wäßriger Lösung zur Unterscheidung von Ferryl- und Hydroxyl-Radikalen ist nicht bekannt. Gewöhnlich werden die beiden Spezies spektrophotometrisch untersucht. Dabei macht man sich die Entstehung eines stabilen, chromogenen Fänger-Produktes zu nutze. Als Radikal-Fänger erweisen sich die folgenden drei niedrigmolekularen Verbindungen als geeignet: *p*-Nitrophenol (**64**) (bildet rotes Nitrocatechol), Methylviologen (**65**) und ABTS (**66**) (bildet grünes ABTS^{•+} (**67**)).^[78]

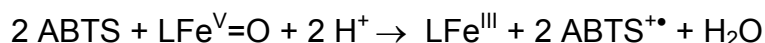
**64****65**

Im folgenden wird das von RUSH und KOPPENOL^[10] entwickelte ABTS-System zur Beobachtung oxidierender Zwischenprodukte bei der Reaktion des synthetisierten makrocyclischen Eisen(III)-Komplexes **Fe(III)23** mit Wasserstoffperoxid verwendet. ABTS reagiert mit OH-Radikalen und Ferryl, aber auch mit Peroxidase, Peroxytetrasulfonatophenylporphyrin-eisen(III) und anorganischen oxidierenden Radikalen, wie z. B. $\text{Br}_2^{\bullet-}$, durch Ein-Elektronen-Oxidation zu intensiv grünem $\text{ABTS}^{\bullet+}$.

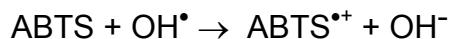


Die Absorptionsmaxima von $\text{ABTS}^{\bullet+}$ liegen bei 415 nm ($\epsilon = 3.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) und in der Region von 600 nm.^[78] Aufgrund der gewählten Konzentrationsbereiche und der Eigenabsorption der Edukte bietet sich die Beobachtung der Absorptionsbande bei 660 nm an. Das zu detektierende $\text{ABTS}^{\bullet+}$ kann z. B. entsprechend folgender Reaktionen aus einer intermediären Ferrylspezies entstehen:

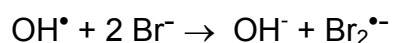




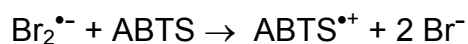
OH-Radikale können ebenfalls oxidieren:



Die Effizienz dieser Reaktion liegt allerdings nur bei 58%. In Anwesenheit eines Überschusses an Bromidionen in der Lösung kommt es jedoch sofort zur Bildung des Bromradikalanions:



Das Bromradikalanion reagiert wiederum in 100%iger Ausbeute mit ABTS.



Durch Vergleich der Selektivität und Effizienz der Reaktion zwischen den Intermediaten und ABTS in An- und Abwesenheit von Bromid ist es danach möglich, zwischen OH-Radikalen und Ferryleisen zu unterscheiden. Da jedoch auch eine Vielzahl weiterer Reagenzien ABTS oxidieren können, ist eine Fehlinterpretation durch Kontrollmessungen zu verhindern. Das System ABTS/ABTS^{•+} ist gegenüber Sauerstoff unempfindlich, zeigt sich aber gegenüber reduzierenden Reagenzien extrem sensitiv. Das Radikal-Kation wird durch Hydroperoxidanionen (HO₂⁻) reduziert und die Instabilität nimmt durch Eisen(III)-Komplexe, die Wasserstoffperoxid binden, weiter zu.

Abbildung 24 zeigt den grafischen Vergleich der Absorption in Abhängigkeit von der H₂O₂-Konzentration mit und ohne Zusatz von Bromid. Letzteres hat jedoch keinen Einfluß auf das Absorptionsverhalten. Die durchgeführten Untersuchungen mit ABTS in An- und Abwesenheit von Bromid deuten also darauf hin, daß keine Hydroxyl-Radikale für die Reaktion mit externen Substanzen, wie Bromid, zur Verfügung stehen. Die Zerstörung des Katalysators **Fe(III)23** durch Fe-O-Spezies in hohen Oxidationsstufen ist somit der wahrscheinlichere Prozeß.

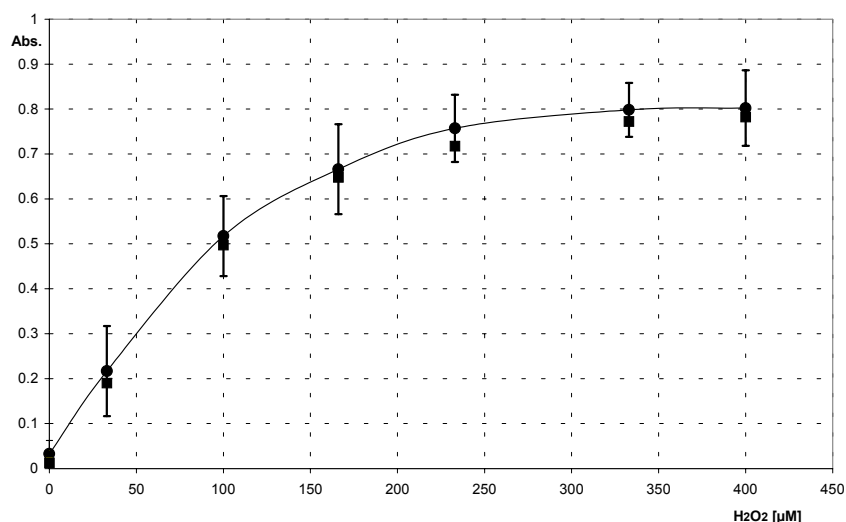


Abb. 24: Vergleich der Absorption in Abhängigkeit von der H₂O₂-Konzentration mit (■) und ohne (●) Zusatz von Bromid ([Fe(III)23] = 2·10⁻⁴ M; ABTS-Konz. 1·10⁻³ M; max. 6% des eingesetzten ABTS wurde zum ABTS^{•+} oxidiert)

Die Produkte aus der Reaktion von **Fe(III)23** mit H₂O₂ wurden weiteren spektroskopischen Untersuchungen unterzogen.

Es wurde eine 49.1 mM Komplexlösung in D₂O hergestellt und die Änderung der NMR-Signale in Abhängigkeit von der Wasserstoffperoxidkonzentration (Verhältnis **Fe(III)23** : H₂O₂ = 1:1; 2:1; 3:1; 4:1 und 8:1) untersucht. Schwierigkeiten bei dieser Methode bereitete die paramagnetische Eigenschaft des Eisenions und die daraus folgende starke Linienverbreiterung der Signale. Da hier keine Aufspaltungsmuster zu erkennen sind, ist eine Spektreninterpretation nur über die Verschiebung und die Intensität der Signale möglich. Die hohe Anfangskonzentration des Komplexes (49.1 mM) bewirkte zwar die NMR-spektroskopische Detektion, führte aber ebenfalls zu einer erhöhten Instabilität der Eisenverbindung in Lösung (vorzugsweise werden deshalb maximal 1 mM Lösungen verwendet) sowie zu einer starken Sauerstoffentwicklung nach H₂O₂-Zugabe. Andererseits führte eine zusätzliche Verdünnung der Probe durch Erhöhung des Wasseranteils nach Zugabe der wässrigen 30%igen H₂O₂-Lösung zu einer starken Abnahme der Signalintensität. Die Auswertung der Ergebnisse bestätigt jedoch die unspezifische Zerstörung des Liganden unter Bildung nicht definierter Produkte. Die chemische Verschiebung der neuen Signale deutet auf die Oxidation an aliphatischen und aromatischen Positionen hin. IR-spektroskopische Untersuchungen des nach der Reaktion

entstandenen Niederschlages machen die Bildung eines zweikernigen μ -Oxo-Komplexes nicht wahrscheinlich. Diese Spezies weist lt. Literatur eine starke Vibrationsschwingung $\nu(\text{Fe-O-Fe})$ bei 860 bis 890 cm^{-1} auf, die nicht beobachtet werden konnte.^[79] Der gebildete Niederschlag wurde als Eisen(III)hydroxid identifiziert.

Der Eisen(III)-Komplex **Fe(III)23** wurde zusätzlich ESR-spektroskopischen Messungen unterzogen und die Reaktion mit Wasserstoffperoxid verfolgt. Das Festkörperspektrum des reinen Komplexes liefert, wie oben erwähnt, bei 77 K ein breites, unstrukturiertes Signal über einen Bereich von mehr als 5000 G. Das Tieftemperatur-Spektrum in Phosphatpuffer (pH 7.2) weist aufgrund signifikanter Signale um 1000 bis 1300 G auf das Vorliegen eines Eisen(III)-*high-spin*-Komplexes hin. Die Messungen mit einem 50-fachen Überschuß an Wasserstoffperoxid gegenüber der Komplexkonzentration wurden zeitabhängig verfolgt. Die Katalysator-Lösungen (pH 7.2) wurden mit H_2O_2 versetzt und die Proben nach 20 sek, 1 min, 3.5 min, 5 min und 8 min Reaktionszeit in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Auswertung der Spektren bestätigte die erhaltenen Ergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen. In einer sehr schnellen Reaktion kommt es zur vollständigen Umsetzung des Ausgangskomplexes. Nach einer Minute Reaktionszeit ist der ursprüngliche *high-spin*-Komplex nicht mehr in der Reaktionslösung vorhanden. Eine mögliche Bildung von Superoxid- und Hydroxyl-Radikalen sowie eines Eisen(III)-*low-spin*-Komplexes wurde nicht bestätigt, da die charakteristischen scharfen Signale dieser Spezies nicht auftraten. Das erhaltene Spektrum ist dem Tieftemperaturspektrum im Festkörper sehr ähnlich. ESR-Untersuchungen zur Stabilität des Komplexes **Fe(III)23** in Phosphatpuffer unter Luftatmosphäre zeigen, daß der ursprüngliche Komplex nach 5 Stunden Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht mehr vorhanden ist, was die Beobachtungen zur Inaktivierung während der Sauerstoffmessungen bestätigt. Die Änderung der Komplexes durch Aufbewahrung der Lösung bei Raumtemperatur konnte ebenfalls UV-spektroskopisch nachgewiesen werden (Abbildung 25).

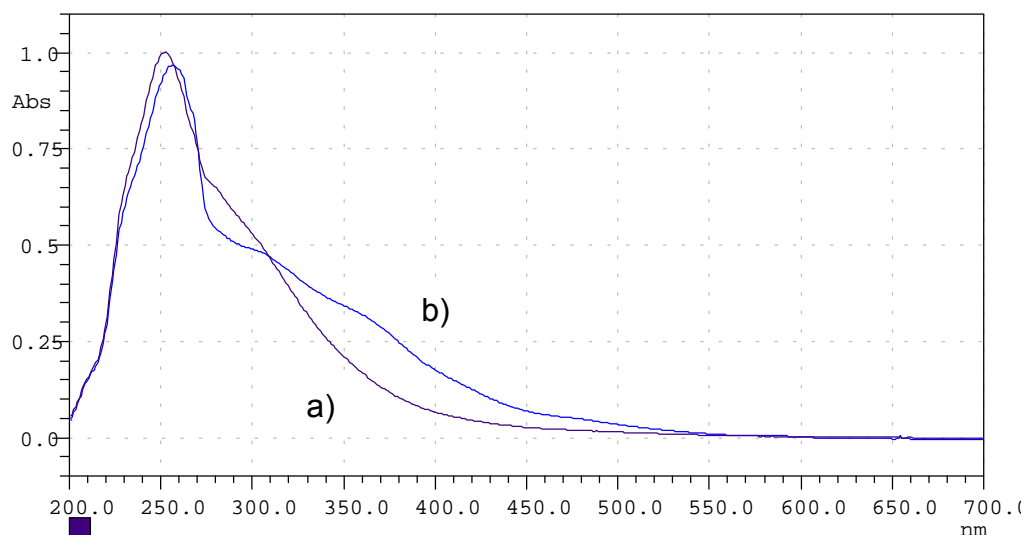


Abb. 25: UV-Spektren **Fe(III)23** in Wasser; a) frisch angesetzte Lösung, b) 5 h unter Luftatmosphäre bei RT gealterte Lösung

Die Elektronendonatorfähigkeit der Pyridinreste in **13** und **23** ist im Vergleich zum Porphyringerüst der natürlichen Katalase gering. Aufgrund dessen wurden in den Makrozyklus **26** elektronenreiche aromatische Gruppen eingebaut und der Eisenkomplex auf sein katalasemimetisches Potential hin untersucht. Der Komplex **Fe(III)26** zeigt eine Änderung der Reaktivität gegenüber H_2O_2 im Vergleich zu **Fe(III)13** und **Fe(III)23**. Er setzt bei pH 7.2 in geringem Maße Sauerstoff frei, wie Abbildung 26 zeigt. Bei einer Konzentration an H_2O_2 von $500\ \mu\text{M}$ wird eine lineare Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration beobachtet.

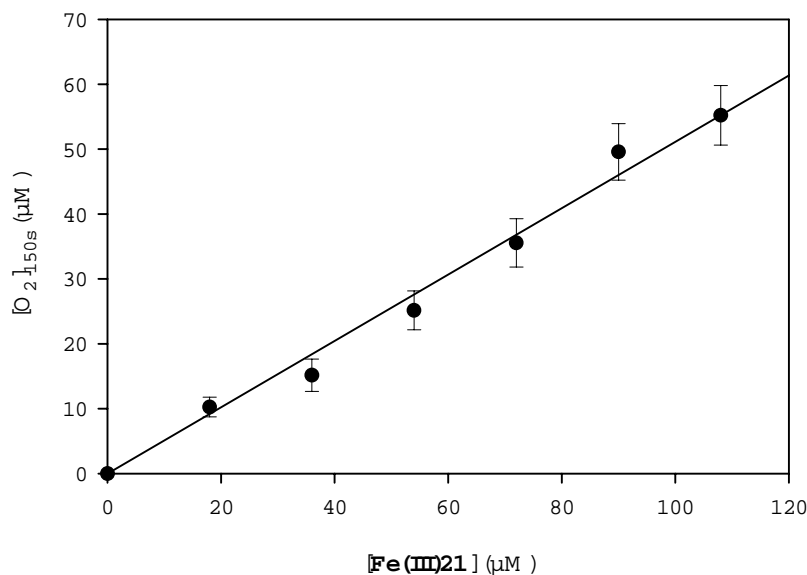


Abb. 26: Grafische Darstellung der Gesamtmenge an gebildetem Sauerstoff als Funktion der **Fe(III)26**-Konzentration. ($[\text{H}_2\text{O}_2] = 500 \mu\text{M}$; $T = 25^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 7.2$)

In Hinblick auf eine katalasemimetische Reaktion ist die gebildete Menge an Sauerstoff (0-11%) jedoch gering. Der Zusatz von Katalase bewirkt einen weiteren Anstieg der Sauerstoffproduktion, die der Menge an nicht umgesetzten H_2O_2 entspricht. Demnach zersetzt der Komplex **Fe(III)26** Wasserstoffperoxid in geringem Maße zu Sauerstoff und Wasser, ohne daß es zu einem Wasserstoffperoxidabbau auf anderem Wege kommt, wie z. B. bei der Reaktion mit **Fe(III)13** und **Fe(III)23**. Die Auswertung der Messdaten in Abbildung 26 ergibt eine Steigung der Regressionsgeraden von 0.51. Es liegt somit eine stöchiometrische Reaktion bezüglich der Edukte vor, wobei zwei Moleküle Fe-Komplex ein Molekül Sauerstoff bilden.

4.1.1.4 Ergebnisse und Diskussion zur katalaseartigen Aktivität der Cu(II)-Komplexe

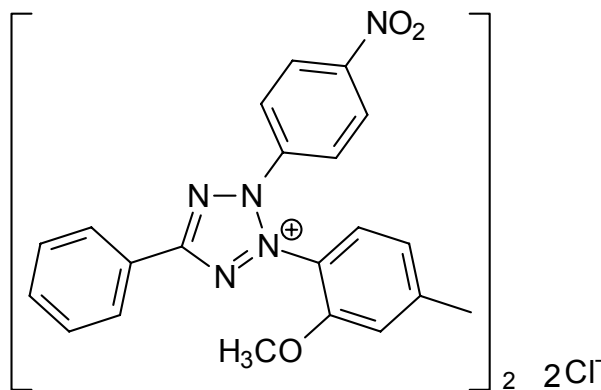
Prinzipiell sind Kupfer(II)-Komplexe ebenfalls potentielle Katalasemimetika. Die Literatur beschreibt hier allerdings, daß einkernige Komplexe (hier sind auch 14-gliedrige Makrozyklen enthalten) keine Aktivitäten aufweisen. Zweikernige planare Kupfer(II)-Komplexe weisen hingegen katalytische Aktivitäten für die

Wasserstoffperoxid-Zersetzung auf.^[80] Für die einkernigen Komplexe **Cu(II)13**, **Cu(II)23**, **Cu(II)24**, **Cu(II)27** und **Cu(II)28** konnten ebenfalls keine katalytischen Aktivitäten bezüglich eines H₂O₂-Abbaus mittels Messung mit einer Sauerstoffsonde nachgewiesen werden. Die Untersuchungen erfolgten in Phosphatpuffer bei pH 7.2 und Wasserstoffperoxid-Konzentrationen im Bereich von 100 µM bis 500 µM. Die Komplexe blieben gegenüber H₂O₂ inert. Eine Erhöhung des pH-Wertes auf 9.2 durch Verwendung eines Na₂CO₃/NaHCO₃-Puffers führte ebenfalls nicht zu einer H₂O₂-Zersetzung unter Sauerstoffbildung. Allerdings konnte im stärker basischen pH-Bereich (> 11) durch eine Überprüfung der Peroxid-Konzentration mit Katalase kein H₂O₂ mehr nachgewiesen werden. Entsprechend des pK_S-Wertes 11.9 von Wasserstoffperoxid liegt hier aber HO₂⁻ vor und man muß von neuen Reaktionsbedingungen ausgehen. Diese Komplexe sind somit nicht als Katalasemimetika geeignet.

4.2 UNTERSUCHUNGEN ZUR SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT

Die in der Literatur verwendeten Methoden zur Untersuchung der SOD-Aktivität basieren auf der Fähigkeit dieser Enzyme bzw. Enzymmimetika eine Superoxid-gesteuerte Reaktion zu inhibieren. Das Maß der Inhibierung der Reaktionsgeschwindigkeit stellt somit eine indirekte Messung der Enzymaktivität dar. Die Bildung von Superoxid kann dabei entweder durch ein enzymatisches oder nicht-enzymatisches System erfolgen. Die Detektion erfolgt z. B. kalorimetrisch, polarographisch oder luminometrisch, je nach Anwendungsbereich. Voraussetzungen für eine geeignete Meßmethode sind Sensitivität, Zuverlässigkeit und Handhabbarkeit, ohne zusätzliche kostenintensive Geräte und Reagenzien. In der Literatur^[81] gängige Nachweisreagenzien wie Nitroblau-Tetrazolium (**68**) (2,2'-Di-*p*-nitrophenyl-5,5'-diphenyl-3,3'-[3,3'-dimethoxy-4,4'-diphenyl]-ditetrazolium-chlorid, NBT), Cytochrom c oder andere chromogene Superoxid-Radikalanion-reduzierende Substrate haben den Nachteil, daß sie auch als Elektronenakzeptoren für in biologischen Systemen ebenfalls vorhandene reduzierende Reagenzien fungieren können. AUCLAIR *et al.*^[82] zeigten, daß der Nachweis von Superoxid-Radikalanionen mit Nitroblau-Tetrazolium (**68**) ein Artefakt sein kann, da Superoxid erst sekundär nach der Reaktion des Farbstoffes und dessen Autoxidation entstehen kann. Dabei

kann eine SOD-hemmbar Reduktion von NBT auftreten, die aber nicht primär mit einer Superoxidbildung zu erklären ist. Die Detektion des durch Reduktion gebildeten *Blue Formazan* erfolgt UV-spektrometrisch bei 560 nm.^[83]

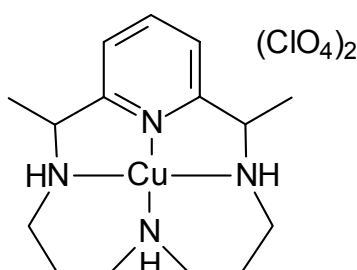
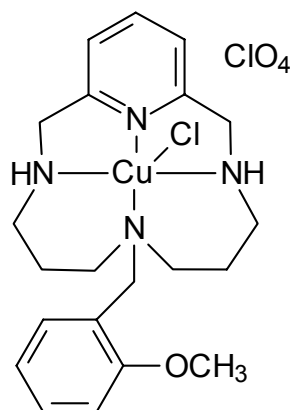
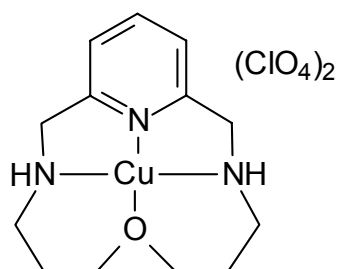
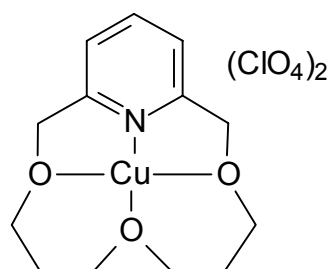


68

Die in dieser Arbeit verwendete indirekte Methode von PAOLETTI *et al.*^[84] erfüllt die oben genannten Voraussetzungen und ermöglicht die Bestimmung kleinster Mengen SOD im Bereich weniger Nanogramm. Die spektrophotometrische Untersuchung wird in einem rein chemischen System durchgeführt und basiert auf der Oxidation von Nicotinamidadenindinukleotid (β -NADH) durch das System Mercaptoethanol/EDTA/Mn²⁺ in einer sauerstoffgesättigten Lösung bei pH 7.4. Die Detektion mit dieser Methode ist gegenüber Störungen durch unspezifische Nebenreaktionen weniger anfällig. Da Katalase nicht in das zu untersuchende Reaktionsgeschehen eingreift^[81], kann das Enzym zur Verringerung der Wasserstoffperoxid-Konzentration eingesetzt werden, um eventuell zusätzliche Informationen bezüglich des Mechanismus zu erhalten. Studien zur SOD-mimetischen Aktivität von Kupfer(II)-Komplexen sind häufig von der Schwierigkeit begleitet, daß hydratisierte Kupfer(II)-Ionen ebenfalls sehr gute Katalysatoren sind und die Frage aufkommt, ob die Kupfer-Komplexe oder geringe Mengen freies Metall, aufgrund von Verunreinigungen oder Dissoziation des Komplexes, für die Reaktion verantwortlich sind. Der Vorteil der verwendeten Methode basiert auf der Anwesenheit des starken Kupfer-Komplexbilders EDTA in der Reaktionslösung. Kontrollmessungen mit einem reinen Kupfersalz können Fehlinterpretationen ausschließen.

4.2.1 UNTERSUCHUNGEN DER SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT VON KUPFER-KOMPLEXEN

Die dargestellten Kupfer(II)-Komplexe **Cu(II)13**, **Cu(II)24**, **Cu(II)27** und **Cu(II)28** wurden hinsichtlich ihrer Superoxiddismutase-mimetischen Aktivität untersucht.

**Cu(II)13****Cu(II)24****Cu(II)27****Cu(II)28**

Die verwendete Untersuchungsmethode basiert, wie im Kapitel 4.2 beschrieben, auf der Oxidation von β -NADH (Abbildungen 27 und 28). Anhand der Kinetik der NADH-Oxidation in An- und Abwesenheit (Kontrolle) der Kupfer-Komplexe wurde das SOD-mimetische Potential bestimmt. Durch Zugabe von SOD bzw. SOD-Mimetika kommt es zu einer Hemmung der NADH-Oxidation, die durch eine verminderte Absorptionsabnahme UV-spektroskopisch bei 340 nm nachgewiesen wird.

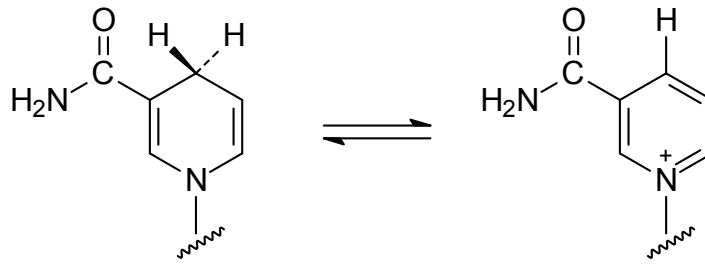


Abb. 27: Oxidation von 1,4-Dihydronicotinamid

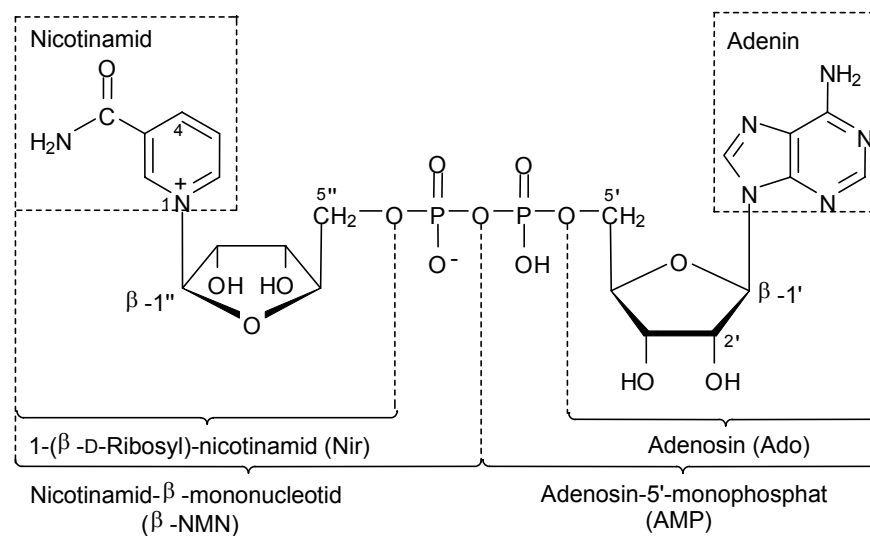


Abb. 28: Struktur von NAD^+

Die folgenden Abbildungen 29 und 30 zeigen beispielhaft für alle Messungen das Absorptionsspektrum von NADH (220 – 500 nm) während der Oxidation über ein Zeitintervall von 15 Minuten. In Abbildung 29 ist kein SOD-Mimetikum (SODm) enthalten und zeigt aufgrund der Reaktion von NADH mit einem Superoxid-Radikalanion zu NAD^+ eine stärkere Absorptionsabnahme bei 340 nm als z. B. in Abbildung 30 bei Anwesenheit eines SOD-Mimetikums, welches das Superoxid-Radikalanion abfängt.

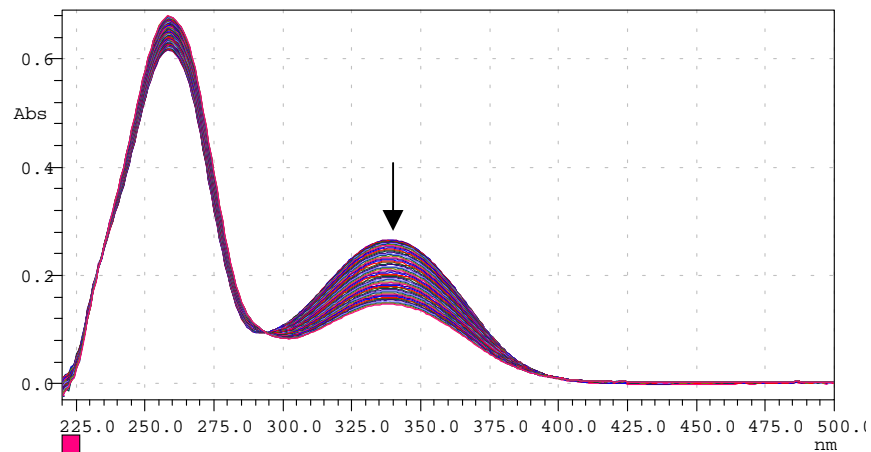


Abb. 29: Zeitabhängige Absorptionsspektren von NADH während der Oxidation mit Superoxid-Radikalanion ohne Zusatz von SODm

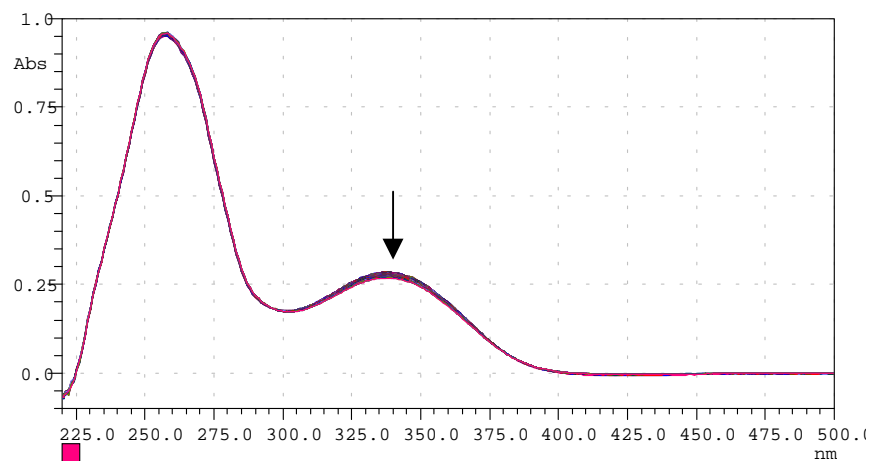


Abb. 30: Zeitabhängige Absorptionsspektren von NADH während der Oxidation mit Superoxid unter Zusatz von SODm

Die Abnahme der Absorption bei 340 nm folgt nach einem anfänglich progressiven Verlauf einer linearen Kinetik, die für die anschließenden Berechnungen herangezogen wurde. Hierzu wurde die Steigung in einem Zeitfenster von 8 Minuten ausgewertet (Abbildung 31).

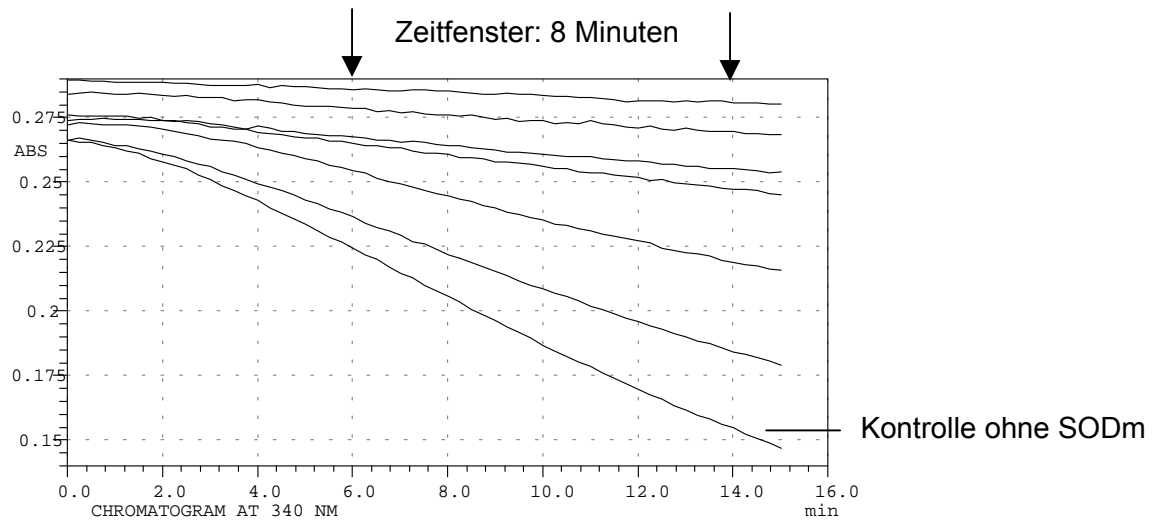


Abb. 31: Wirkung von SODm auf die Geschwindigkeit der NADH-Oxidation

Für die Bestimmung der SOD-Aktivitäten wird der Prozentsatz der Geschwindigkeit der NADH-Oxidation (Kontrolle ohne SOD/SOD-Mimetika entspricht 100%) gegen die Konzentration des SOD-Mimetikums aufgetragen. Die so erhaltene Kurve zeigt, daß die Inhibierung nicht direkt proportional sondern annähernd exponentiell mit der Konzentration des Kupfer-Komplexes verläuft. Der IC_{50} -Wert entspricht lt. Kurve damit der Menge Komplex, die die Geschwindigkeit der NADH-Oxidation zu 50% herabsetzt (Abbildung 32).

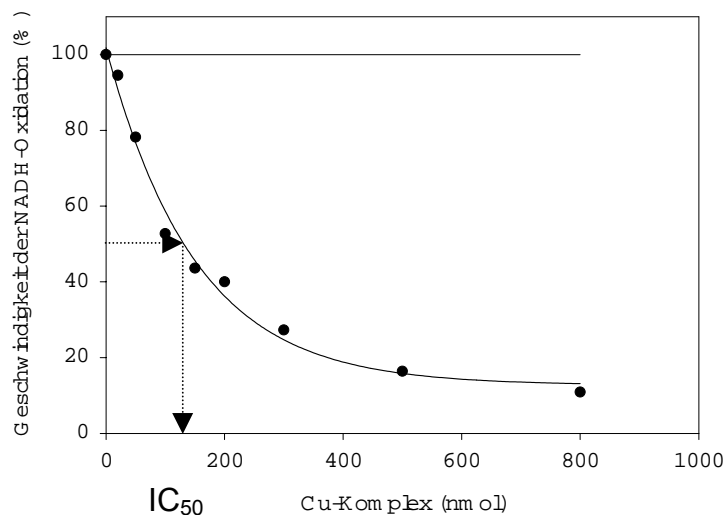


Abb. 32: Erhaltene Titrationskurve mit einem Kupfer-Komplex (IC_{50} in nmol pro Reaktionsvolumen)

4.2.2.1 Ergebnisse und Diskussion der SOD-mimetischen Untersuchungen

Die grafische Auswertung der Untersuchung der Kupfer(II)-Komplexe geben die Titrationskurven in Abbildung 33 wieder.

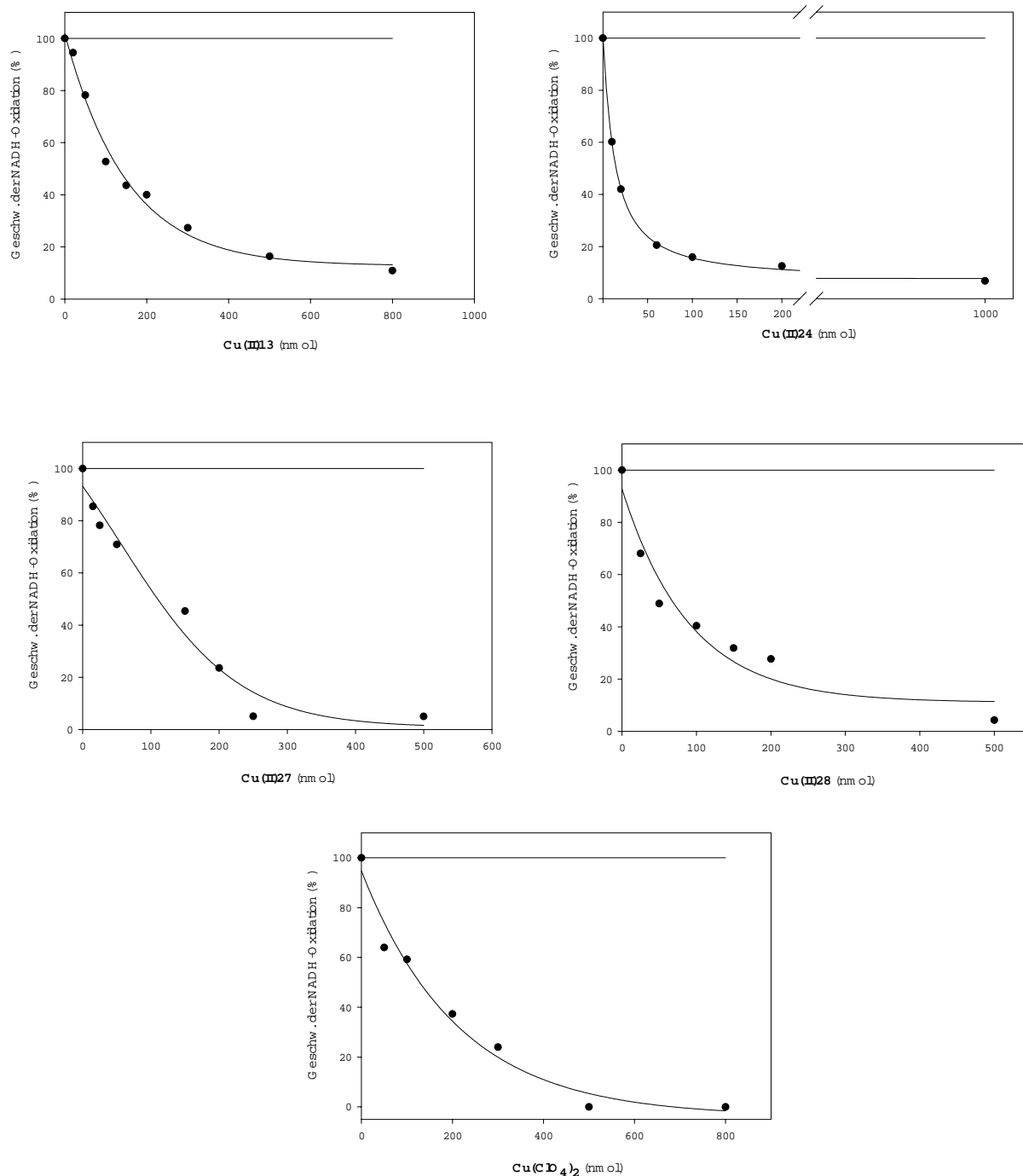


Abb. 33: Titrationskurven von Cu(II)13, Cu(II)24, Cu(II)27, Cu(II)28 und Cu(ClO₄)₂

Die Auswertung der Messungen zur SOD-Aktivität der Kupfer(II)-Komplexe sind als IC_{50} -Werte in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 3: Ermittelte IC_{50} -Werte für die untersuchten Cu(II)-Komplexe

Kupfer-Komplex	Menge Komplex, die 50% der Geschw. inhibiert [#]	IC_{50}	Cu : NADH
Cu(II)13	130 nmol	247 μ M	1 : 1.07
Cu(II)24	15 nmol	28 μ M	1 : 9.46
Cu(II)27	110 nmol	206 μ M	1 : 1.29
Cu(II)28	67 nmol	126 μ M	1 : 2.10
Cu(ClO ₄) ₂	130 nmol	247 μ M	1 : 1.07

[#]eingesetzte Menge NADH = 141 nmol pro Reaktionsvolumen in Küvette = 265 μ M

Eine katalytische Reaktion in Hinblick auf einen SOD-artigen Abfang von Superoxid durch die Kupfer-Komplexe ist aufgrund der spektrometrischen Untersuchungen nur im Fall von **Cu(II)24** angezeigt. Die Verbindungen **Cu(II)13**, **Cu(II)27**, und **Cu(II)28** weisen in dem gewählten System lediglich stöchiometrische Umsetzungen auf, wenn sehr wahrscheinlich auch nach unterschiedlichen Mechanismen.

Die ebenfalls nicht katalytisch verlaufende Reaktion mit Kupfer(II)-perchlorat als Kontrollsalz spiegelt die Wirksamkeit des im Überschuß vorliegenden Komplexbildners EDTA wider, da auch freie Kupfer-Ionen in der Regel sehr gute Katalysatoren sind und somit die Möglichkeit besteht, daß geringe Mengen freies Metall (aufgrund von Verunreinigungen oder Dissoziation des Komplexes) für die Reaktion verantwortlich sind. Unter besonderer Beachtung stehen deshalb die unterschiedlichen Stabilitäten der Kupfer-Komplexe in Lösung. Die Konkurrenz der makrozyklischen Liganden mit dem ebenfalls im Reaktionssystem vorliegenden Komplexbildner EDTA um Cu²⁺ kann der Grund für einen stöchiometrischen und nicht katalytisch verlaufenden Superoxidabfang sein. Aufgrund dessen wurden vergleichende UV/Vis- und ESR-Messungen durchgeführt. Dazu wurden Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen von Cu-Komplex/EDTA = 2:1, 1:1,

1:2, 1:5 und 1:8 spektroskopisch untersucht. Im Fall von Kupfer(II)-perchlorat ist nach EDTA-Zugabe eine sofortige Verschiebung des d-d-Überganges zu kleineren Wellenlänge hin zu erkennen ($820\text{ nm} \rightarrow 740\text{ nm}$), der mit einem starken Anstieg der Absorption verbunden ist, was auf die Bildung eines Cu-EDTA-Komplexes schließen läßt. Im Gegensatz dazu zeigten die untersuchten makrozyklischen Kupfer-Komplexe auch bei einem zehnfachen Überschuß von EDTA keine Änderung im spektroskopischen Verhalten. Äquivalente ESR-Messungen wiesen ebenfalls darauf hin, daß die makrozyklischen Komplexe unter den gegebenen Bedingungen in Lösung stabil bleiben. Die ESR-Spektren in den Abbildungen 34 und 35 veranschaulichen diese Aussage am Beispiel des Komplexes **Cu(II)24**.

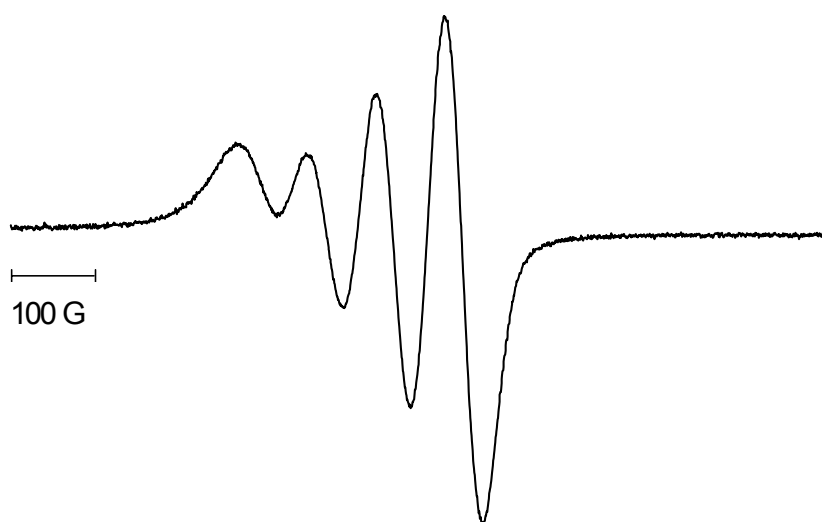


Abb. 34: ESR-Spektrum von **Cu(II)24** (10 mM) in Wasser bei RT

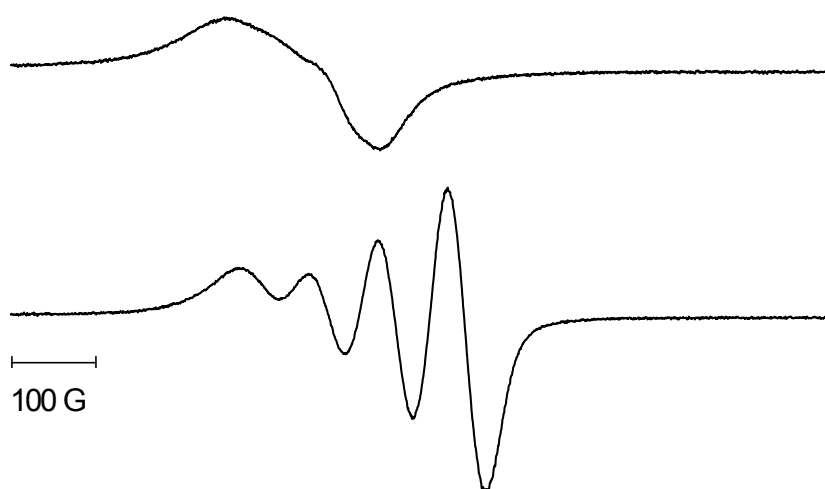
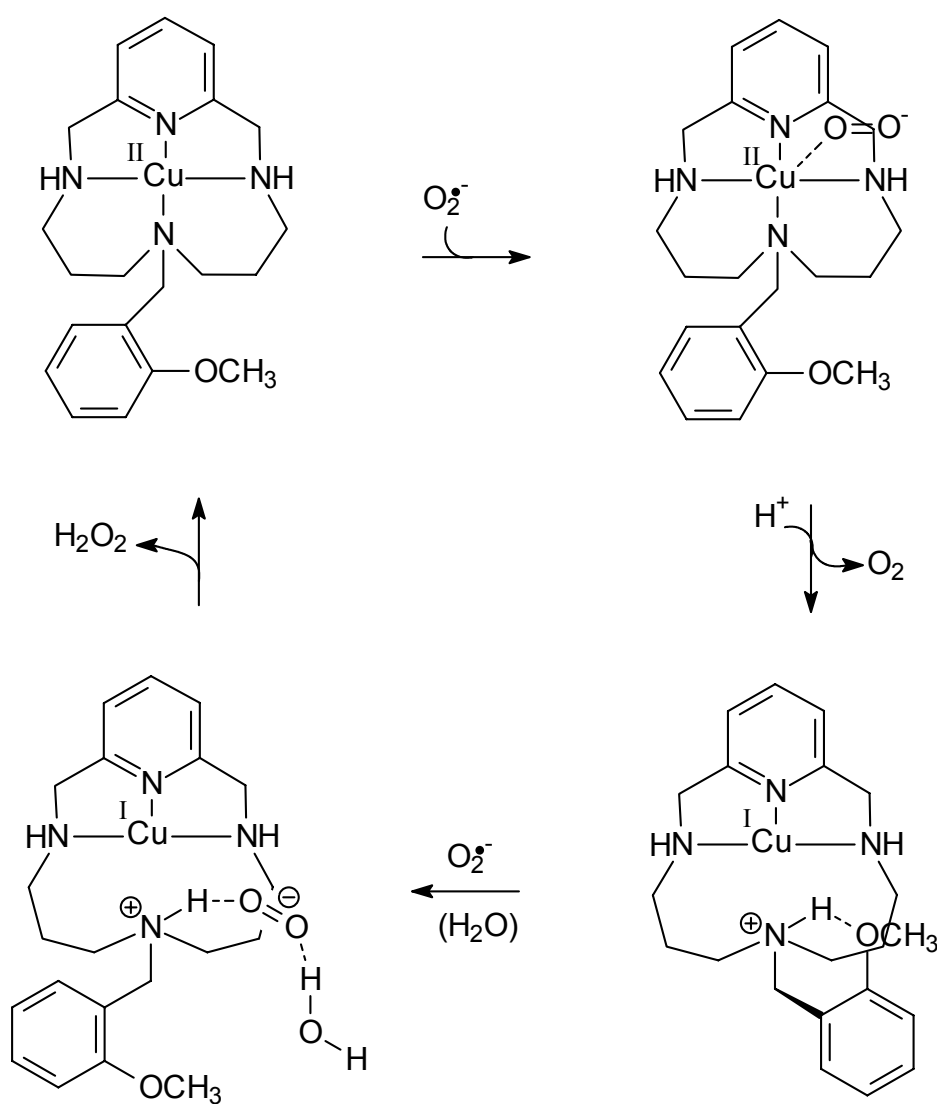


Abb. 35: Vergleichende ESR-Spektren: 10 mM Cu(II)-EDTA in Wasser bei RT (oben); **Cu(II)24** (10 mM) + EDTA (100 mM) in Wasser bei RT (unten).

Die Ergebnisse lassen folgende Hypothese bezüglich der mechanistischen Details zu. Für die katalytische Reaktion von **Cu(II)24** mit Superoxid wird zunächst, entsprechend der natürlichen Superoxiddismutase, von den folgenden Reaktionsschritten ausgegangen:

- (i) **Cu(II)24** + $\text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Cu(I)24} + \text{O}_2$
- (ii) **Cu(I)24** + $\text{O}_2^{\bullet-} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{Cu(II)24} + \text{H}_2\text{O}_2$

In Anlehnung an den Mechanismus natürlicher CuZn-Superoxiddismutasen von HART *et al.*^[46] wäre folgender Zyklus denkbar (Schema 9):



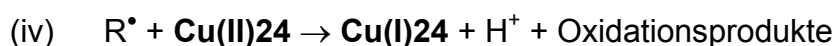
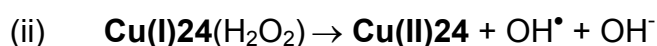
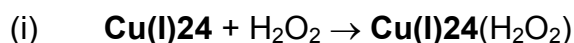
Schema 9

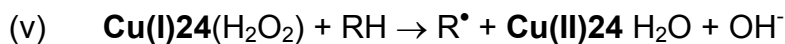
Im Ausgangskomplex ist Kupfer zunächst von vier Stickstoffatomen verzerrt quadratisch-planar umgeben und liegt in der Oxidationsstufe +II vor. Die fünfte Koordinationsstelle kann eventuell durch Chlorid, wie im Kristall, oder auch durch ein Lösungsmittelmolekül besetzt sein.

Im ersten Schritt des Katalysemechanismus bindet Superoxid an Kupfer(II) und gibt ein Elektron an dieses ab. Eine Bindung zwischen dem Stickstoffatom und Kupfer wird gelöst, molekularer Sauerstoff wird frei und in erster Näherung die abgebildete Konformation erhalten. Die Protonierung des Pyridinstickstoffs oder der bereits mit jeweils einem Wasserstoffatom versehenen Donatoratome ist aufgrund deren geringerer Basizität nicht zu erwarten. Außerdem ermöglicht Pyridin die Bildung eines stabileren trigonalen Kupfer(I)-Komplexes. Im Unterschied zu den nicht katalytisch reagierenden Kupfer-Komplexen ist in **Cu(II)24** die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton des Stickstoffs und dem Sauerstoffatom des Substituenten möglich, die zu einer weiteren Stabilisierung dieser Zwischenstufe führt. Diese Anordnung kann ein entscheidendes funktionelles Merkmal der 2-Methoxybenzylgruppe in **Cu(II)24** darstellen.

Ein zweites Superoxid erreicht schließlich das aktive Zentrum und nimmt ein Elektron von Kupfer und zwei Protonen, eines vom Stickstoff und eines vom Wasser, unter Bildung von Wasserstoffperoxid auf. Die koordinative Bindung zwischen Stickstoff und Kupfer(II) wird zurückgebildet und der Katalysekreislauf geschlossen.

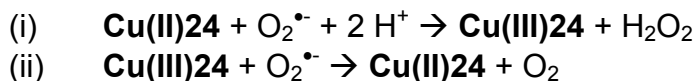
Da die Aktivität jedoch eingeschränkt ist, muß es im Verlauf der Reaktion zur Inhibierung des Komplexes kommen. Ein alternativer Weg für die Reoxidation von Kupfer(I) ist z. B. die Reaktion mit zuvor entstandenem Wasserstoffperoxid unter der Bildung eines Kupfer-Peroxo-Komplexes, welcher entweder direkt weiterreagieren kann oder unter Entstehung des Hydroxyl-Radikals ($\cdot\text{OH}$) zersetzt wird. Diese reaktive Sauerstoffspezies kann dann den Liganden angreifen und zur beobachteten Inaktivierung führen.





Aktivitätsmessungen in Anwesenheit von Katalase zeigten jedoch keine Änderung in der katalytischen Aktivität, so daß ein inhibierender Einfluß durch gebildetes Wasserstoffperoxid und dessen Folgeprodukte weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Wenn man von einem Kupfer(I)/(II)-Redoxzyklus ausgeht, sollte in biologisch relevanten Systemen grundsätzlich ebenfalls ein Kupfer(II)/(III)-Redoxzyklus in Betracht gezogen werden. Die Bildung einer Kupfer(III)-Spezies ist im vorliegenden Fall gleichermaßen denkbar, da quadratisch-planare Komplexe von Liganden mit vier Stickstoffatomen als Donatorgruppen stabilisiert werden können.^[85] Die Beobachtungen während der Komplexbildungsreaktion mit dem freien Liganden unterstützt die Annahme einer Kupfer(III)-Spezies, da hier unter Beteiligung von Kupfer ein Perchlorat zu Chlorid reduziert wird und Kupfer dafür zwischenzeitlich in einer höheren Oxidationsstufe, vermutlich Kupfer(III), vorliegen muß. Vereinfacht kann man schreiben:



Im Festkörper von **Cu(II)24** ist die fünfte Koordinationstelle von Kupfer durch Chlorid besetzt. Die nicht katalytisch agierenden Komplexe **Cu(II)13**, **Cu(II)27**, und **Cu(II)28** besitzen jeweils zwei Perchlorat-Gegenionen, wobei eines davon mehr oder weniger koordiniert vorliegen kann. Ein Einfluß des Chlorids auf die katalytische Aktivität konnte durch Vergleichsmessungen unter Zusatz von Kaliumchlorid in der Lösung ausgeschlossen werden. Eine Übertragung der strukturellen Anordnung im Kristall auf die Anordnung in Lösung ist allerdings auch nicht zu erwarten.

Die geometrische Anordnung des Komplexes **Cu(II)24** im Kristall wurde durch Röntgenstrukturmessungen gezeigt. Die gestreckte Geometrie, in der die 2-Methoxybenzylgruppe nicht direkt über Sauerstoff an Kupfer(II) gebunden ist, wurde auf Packungseffekte zurückgeführt. In Lösung ist diese Anordnung nicht unbedingt zu erwarten. Eine mögliche Struktur des Komplexes **Cu(II)24** zeigen PM3-Berechnungen, in denen die fünfte Koordinationsstelle des Kupfers durch das

Sauerstoffatom des Substituenten besetzt ist (Abbildung 36). Somit ist der Zugang des Superoxid-Radikalanions nur von einer Seite möglich, was ebenfalls ein entscheidendes Merkmal für die katalytische Aktivität des Komplexes darstellen kann. Aufbauend auf den erzielten Beobachtungen kann man sich zu weiteren mechanistischen Spekulationen hinreißen lassen. Ein eindeutiger Beweis ist anhand der vorhandenen Daten allerdings nicht zu erbringen. Für eine detailliertere Beschreibung des Mechanismus sind weiterführende Untersuchungen notwendig.

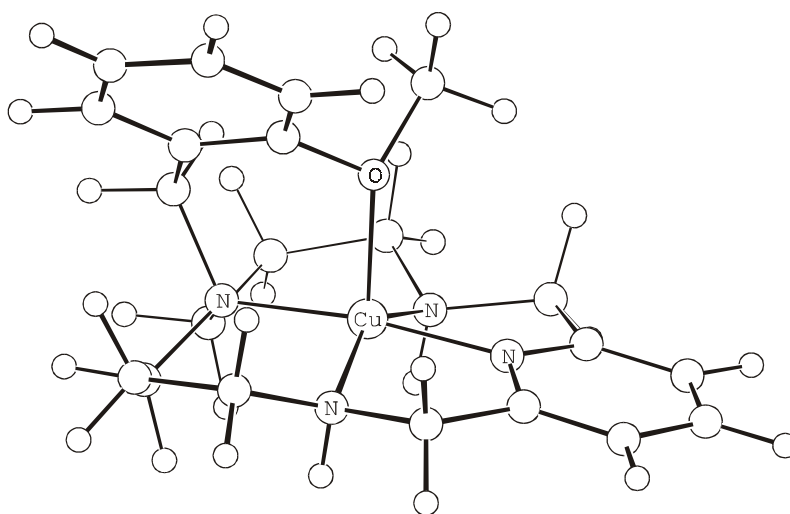
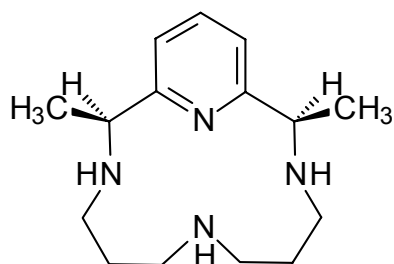
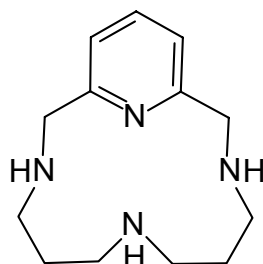
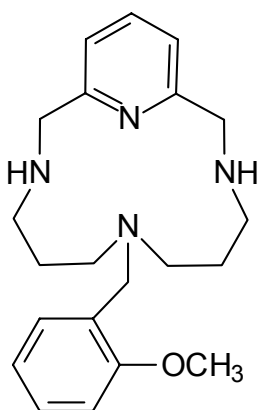
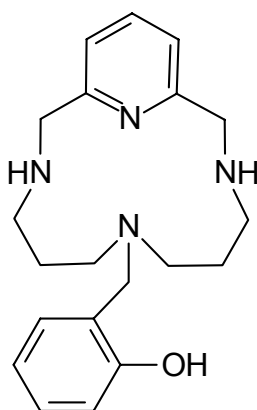
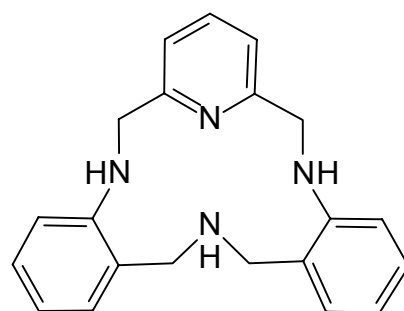
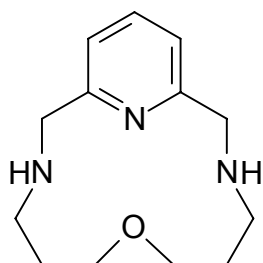
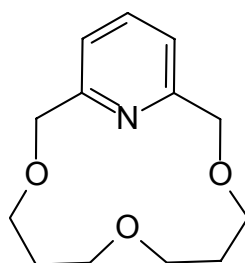
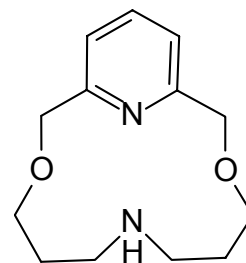


Abb. 36: PM3-berechnete Struktur von **Cu(II)24**

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Im Rahmen dieser Arbeit beschäftigte ich mich mit der Synthese von 14-gliedrigen pyridinhaltigen Makrozyklen sowie deren Eisen(III)- und Kupfer(II)-Komplexe. Ziel war die Untersuchung der Eisen(III)-Komplexe bezüglich ihrer Wasserstoffperoxid-abbauenden Aktivität in Hinblick auf potentielle katalasemimetische Eigenschaften. Die Kupfer(II)-Komplexe wurden aufgrund der zu erwartenden Reaktion mit Superoxid hergestellt. Dieser Verbindungstyp sollte weitere Hinweise auf das Reaktionsverhalten der Klasse dieser Verbindungen in Gegenwart von reaktiven Sauerstoffspezies geben und das noch lückenhafte Schema der Superoxiddismutase-Mimetika ergänzen.

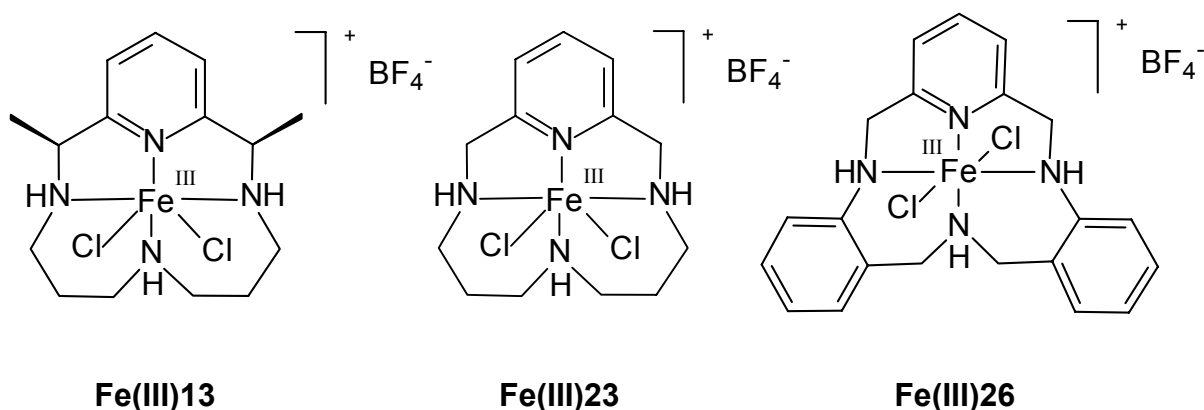
Basierend auf dem Grundgerüst des Liganden **13**, dessen Eisen(III)-Komplex als Katalase-mimetisch beschrieben wurde, konnten weitere Verbindungen mit variierenden atomaren Anordnungen synthetisiert werden. Die Änderung beruhte hier zum einen auf der unterschiedlichen Zahl an Stickstoff- und Sauerstoff-Donatoratomen im Ring sowie zusätzlicher, teilweise im Ring integrierter Substituenten (**23-29**).

**13****23****24****25****26****27****28****29**

Die sauerstoffhaltigen Liganden ermöglichten grundsätzlich keine Eisen-Komplexierung. Ihr potentieller Einsatz als Katalasemimetika mußte somit bereits frühzeitig ausgeschlossen werden.

Die dargestellten Makrozyklen mit vier Stickstoffatomen im Ring konnten als Komplexliganden für Eisen(II) und Eisen(III) verwendet werden. Eine Ausnahme bildeten die Liganden **24** und **25**, die eine 2-Methoxy- bzw. 2-Hydroxybenzylgruppe als zusätzlichen Substituenten im Ring enthalten. Hier erfolgte zunächst eine Eisenkomplexierung außerhalb der Kavität des Ringes. Die Entstehung von Eisen(II) während der untersuchten Eisen(III)chlorid-Komplexierung mit **24** weist auf die Bildung einer reduktiven Spezies hin, die für die Zerstörung des Liganden bereits während dieser Reaktion verantwortlich gemacht wird.

Die Eisen(III)-Komplexe der Liganden **13**, **23** und **26** wurden hinsichtlich ihrer Wasserstoffperoxid-abbauenden Aktivität mittels Sauerstoffmessungen untersucht.



Eine katalytische Sauerstoff-Entwicklung während der Wasserstoffperoxid-Zersetzung mit **Fe(III)13** konnte bei sehr hohen Konzentrationen im sauren pH-Bereich gezeigt werden ($[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 260 \text{ mM}$; $[\text{Fe(III)13}] = 1 \text{ mM}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.6$) und bestätigte die Ergebnisse von MELNYK *et al.* ^[7]. Die Verwendung kleinerer Konzentrationen der Ausgangsstoffe im physiologisch relevanten Bereich ($[\text{H}_2\text{O}_2]_0 = 0\text{-}450 \text{ }\mu\text{M}$; $[\text{Fe(III)13}] = 0\text{-}36 \text{ }\mu\text{M}$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $\text{pH} = 4.6$) deutete bereits auf einen veränderten Reaktionsmechanismus hin, bei dem die Bildung von Sauerstoff nur eine unerhebliche Nebenreaktion darstellt und es frühzeitig zur Zerstörung des Eisen-Komplexes kommt. Vergleichsmessungen der Aktivität der Komplexe **Fe(III)13** und **Fe(III)23** zeigten im Rahmen der Fehlergrenzen ein identisches Verhalten. Ein Einfluß der Methylgruppen im Liganden **13** auf den Wasserstoffperoxid-Abbau kann somit ausgeschlossen werden. In Hinblick auf eine potentielle Katalase-mimetische

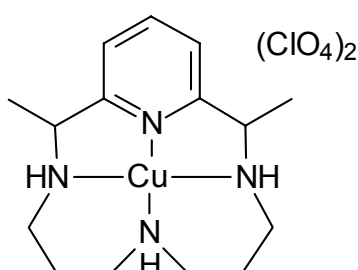
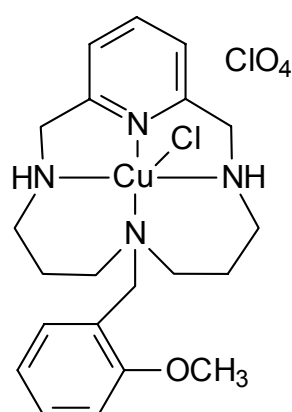
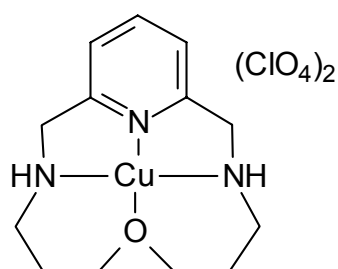
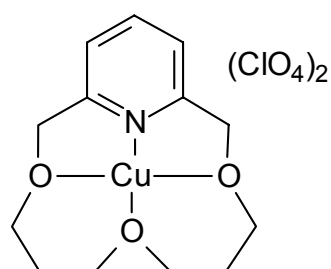
Aktivität ist die Art der Wasserstoffperoxid-Zersetzung bei physiologisch relevantem pH-Wert wesentlich bedeutsamer als bei pH 4.6. Die Reaktion von 0-500 μM H_2O_2 mit 22 μM **Fe(III)23** bei pH 7.2 setzt bei den gegebenen Bedingungen keinen Sauerstoff frei, baut aber bis zu 54% H_2O_2 ab. Obwohl der Katalysator **Fe(III)23** Wasserstoffperoxid bei pH 7.2 effizient zersetzt, kann aufgrund der Produkte nicht von einer katalaseartigen Reaktion ausgegangen werden. UV-Messungen mit ABTS in An- und Abwesenheit von Bromid weisen darauf hin, daß keine OH-Radikale für die Reaktion mit externen Substanzen, wie Bromid, zur Verfügung stehen. NMR-Ergebnisse bestätigen die unspezifische Zerstörung des Liganden unter Bildung nicht definierter Produkte. Die chemische Verschiebung der neuen Signale deutet auf die Oxidation an aliphatischen und aromatischen Positionen hin.

Der Komplex **Fe(III)26**, der zwei zusätzliche Phenylgruppen im Ring trägt, zeigt eine Änderung der Reaktivität gegenüber Wasserstoffperoxid im Vergleich zu **Fe(III)13** und **Fe(III)23**. Er setzt bei pH 7.2 in geringem Maße Sauerstoff frei. Bei einer Konzentration an H_2O_2 von 500 μM wird eine lineare Abhängigkeit von der Katalysator-Konzentration beobachtet. In Hinblick auf eine Katalase-mimetische Reaktion ist die gebildete Menge an Sauerstoff (0-11%) jedoch gering. Die Auswertung der Daten zeigt, daß eine stöchiometrische Reaktion bezüglich der Edukte vorliegt, wobei zwei Moleküle Komplex ein Molekül Sauerstoff bilden.

Obwohl die untersuchten Komplexe in der Lage sind, Wasserstoffperoxid zu zersetzen, scheinen die zugrundeliegenden Mechanismen völlig unterschiedlich zu sein. Die in dieser Arbeit untersuchten Makrozyklen mit einem 14-gliedrigen Pyridinhaltigen Grundgerüst sind als Liganden für Katalasemimetika nicht empfehlenswert. Ein möglicher Grund liegt in der chemischen Struktur der Liganden, die nicht die Bildung eines stabilen π -Radikal-Kations erlauben. Diese Spezies spielt aber in der Aktivität nativer Katalasen eine entscheidende Rolle. Daß ein direkter Beweis zum Mechanismus hinsichtlich der Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch die Eisen(III)-Komplexe nicht erbracht werden konnte, scheint nicht unerheblich auf den vielseitigen Reaktionen reaktiver Sauerstoffspezies und deren schwierige Detektion zu beruhen.

Der in dieser Arbeit gewählte Ligandentyp ist für die Komplexierung von Kupfer(II) bestens geeignet. Die Untersuchungen zur SOD-mimetischen Reaktion der Kupfer(II)-Komplexe **Cu(II)13**, **Cu(II)24**, **Cu(II)27** und **Cu(II)28** spiegeln den großen

Einfluß der 2-Methoxybenzylgruppe als Substituenten im Liganden **24** auf die katalytische Aktivität wider. Aufgrund der zusätzlichen Koordination am Zentralion konnte die Reaktion mit Superoxid von einer stöchiometrischen Umsetzung (im Fall von **Cu(II)13**, **Cu(II)27**, **Cu(II)28**) zur katalytischen Reaktion durch **Cu(II)24** verschoben werden. Die Komplex-Konzentration, die 50% der SOD-hemmenden Reaktion inhibiert (IC_{50}), wurde dadurch um das fast 10fache verringert und beträgt 28 μM . Das Donatoratom (N oder O) hat auf die katalytische Aktivität keinen direkten Einfluß, wird aber für die unterschiedliche Stabilität der Komplexe in Lösung verantwortlich gemacht.

**Cu(II)13****Cu(II)24****Cu(II)27****Cu(II)28**

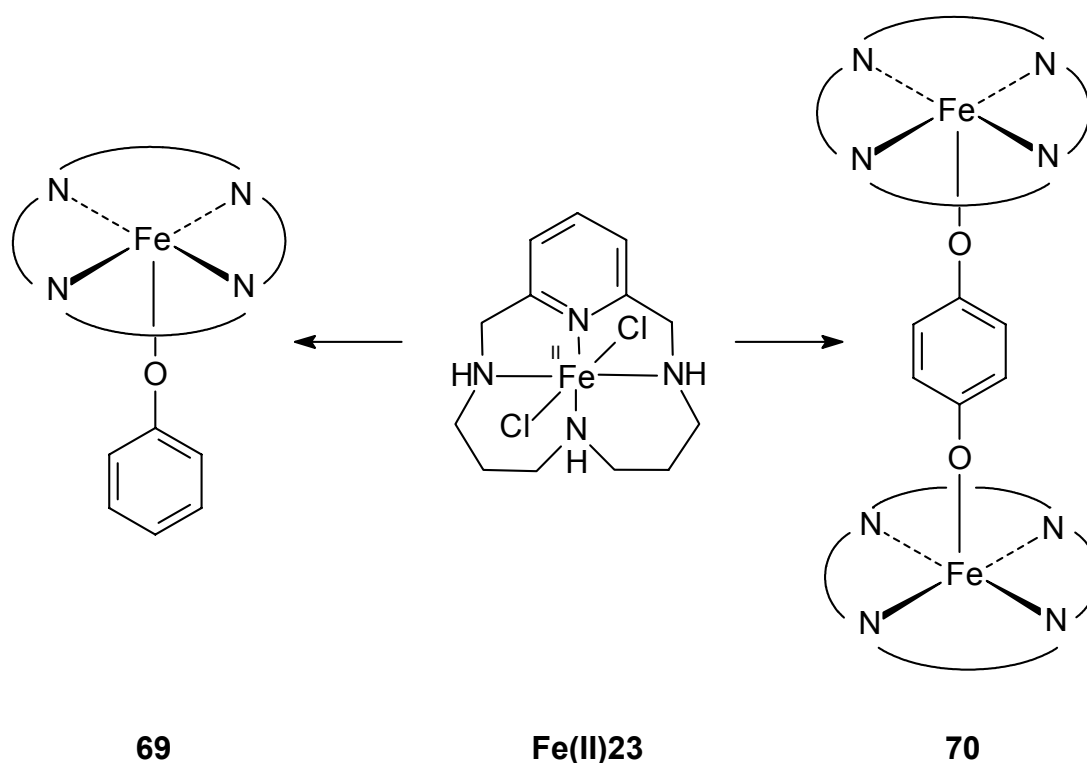
6 AUSBLICK

Die Ergebnisse dieser Arbeit gaben wertvolle Hinweise bezüglich der Einordnung von Eisen(III)- und Kupfer(II)-Komplexen der 14-gliedrigen, Pyridin-haltigen Makrozyklen mit Stickstoff und Sauerstoff als Donoratome in das Schema der

Katalase- und Superoxiddismutase-artigen Verbindungen. Die sauerstoffhaltigen Liganden ermöglichten jedoch keine Eisen-Komplexierung. Ethergruppen besitzen in mehrzähligen Chelatliganden für Übergangsmetallionen in der Regel eine ausreichende Komplexierungskapazität. Die Makrozyklen sollten in Zukunft durch eine erweiterte Anzahl an Ringmitgliedern (15-16) eine größere Kavität aufweisen, damit eine Eisen-Komplexierung gewährleistet werden kann. Eine etwas flexiblere Anordnung der Atome ist auch für den Erhalt der Stabilität des Komplexes in anderen Oxidationsstufen notwendig, da hier häufig eine andere Geometrie angenommen werden muß.

Die vorgestellten Ergebnisse gaben begrenzte Einblicke in die mechanistischen Details der Reaktionen. Aufgrund der enormen Komplexität der Reaktionen von Metall-Komplexen mit Wasserstoffperoxid oder Superoxid-Radikalanionen sind diesbezüglich weiterführende Untersuchungen notwendig. So sind Untersuchungen zur Peroxidase-Aktivität für zusätzliche mechanistische Hinweise bezüglich der Wasserstoffperoxid-Zersetzung durch Eisen(III)-Komplexe erforderlich. Die SOD-mimetischen Untersuchungen sollten von der hier verwendeten indirekten Methode auf eine direkte Methode erweitert werden.

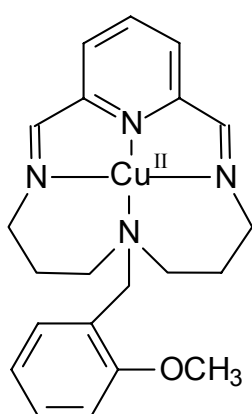
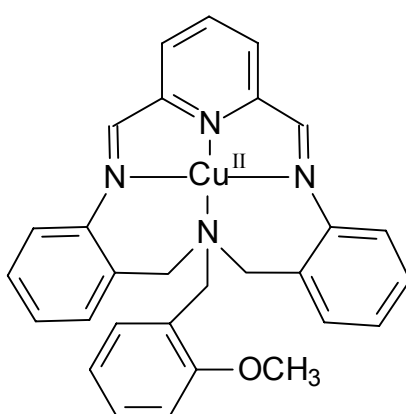
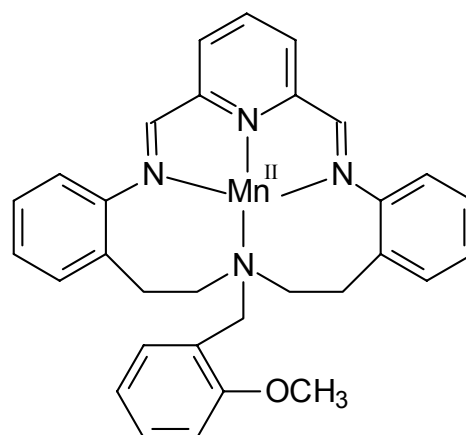
Die Reaktion von Fe(II)salen mit *p*-Hydrochinon führt lt. Literatur zum zweikernigen Eisen(III)-Komplex $\text{Fe(III)}_2\text{salen}_2\text{Q}$.^[86] Eine Übertragung auf das vorliegende System legt die Bildung eines äquivalenten einkernigen Komplexes **69** mit Phenol oder die Bildung des zweikernigen Komplexes **70** aus einem makrozyklischen Fe(II)-Komplexes mit *p*-Hydrochinon nahe. Somit könnte die Einführung von Sauerstoff als fünften Liganden in Anlehnung an den in natürlichen Katalasen vorkommenden Tyrosinrestes doch noch ermöglicht werden. Unter besonderer Berücksichtigung muß dann aber die Stabilität der Anordnung in Lösung, insbesondere während der Wasserstoffperoxid-Zersetzung, stehen. Konzentrations-abhängige Untersuchungen sind deshalb erforderlich.



Makrozyklische Metallkomplexe besitzen im allgemeinen eine höhere Stabilität als ihre offenkettigen Vertreter. Letztere weisen aber eine größere Flexibilität auf, die insbesondere bei Vorgängen, die mit einer Änderung der Oxidationsstufe gekoppelt sind, von Vorteil ist. Grundsätzlich sollte diese Klasse von Verbindungen als potentielle Enzymmimetika nicht außer acht gelassen werden, zumal ihre Darstellung in der Regel wesentlich unkomplizierter ist.

Ungesättigte Stickstoffatome können das während einer SOD-mimetischen Reaktion auftretende Kupfer(I) besser komplexieren als Kupfer(II). In Hinblick auf erhöhte katalytische Eigenschaften ist die Verwendung der Imin-Form des Liganden zu empfehlen. Die bei isolierten Azomethineinheiten auftretende Hydrolyse wird durch Konjugation zum aromatischen Ring verhindert. Die Komplexsynthese von **61** erfolgt durch eine Kondensationsreaktion von 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) mit *N,N*-Bis-(3-aminopropyl-2-methoxybenzyl)-amin (**35**) und Kupfer(II) als Templatation. Eine anschließende Hydrierung ist hier nicht mehr notwendig. Der Makrozyklus kann weiterhin auch dahingehend verändert werden, daß in den Ring zwei zusätzliche Phenylgruppen eingebaut werden. Die Synthesemöglichkeit des unteren Ligandenbausteins kann bereits bestätigt werden (s. **72**).

Da die freien Ionen von Kupfer und Eisen gegenüber Säugetierzellen aufgrund von Fenton-Reaktionen extrem toxisch sind, ist es äußerst wichtig, daß die Komplexe dieser Ionen *in vivo* stabil sind und keine redoxaktiven Spezies freigesetzt werden. Die eingeschränkte Lebensdauer eines jeden Katalysators, spiegelt aber die anhaltende Problematik wider. Zukunftsweisende Mimetika für Superoxiddismutase sind Makrozyklen mit dem weniger toxischen Mangan(II) als Zentralatom. Die Erhöhung der Anzahl der Ringmitglieder des Makrozyklus auf 15-16 ist aber für eine geplante Mangan-Komplexierung notwendig (s. **73**).

**71****72****73**

Fortschritte in der biologisch ausgerichteten Koordinationschemie erfordern ein Verständnis der Thermodynamik (Gleichgewicht und Strukturen), der Kinetik und der Mechanismen von Metallkomplex-Reaktionen, insbesondere unter biologisch relevanten Bedingungen. Zur Untersuchung der enzyymmimetischen Eigenschaften ist es notwendig ein breites Spektrum an Informationen abzudecken.

7 EXPERIMENTELLER TEIL

7.1 INSTRUMENTELLE ANALYTIK

Die **CHN-Elementaranalysen** wurden im mikroanalytischen Labor der Universität Essen mit einem Elemental Analyser 1010 CHNSO der Firma Carlo Erba durchgeführt. Die quantitativen Bestimmungen der Metallionen von Kupfer, Eisen und Nickel erfolgten ebenfalls dort über Atomabsorptionsspektroskopie mit einem Gerät der Firma Unicam Modell 939.

Die Aufnahme der **Massenspektren** in Niederauflösung sowie in Hochauflösung für die **Molmassenfeinbestimmung** erfolgte mit einem Sektorfeld-Massenspektrometer VG ProSpec 3000 der Firma Fisons Instruments. Die Proben wurden über ein Direkteinlaßsystem zugeführt. Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV) oder Fast-Atom Bombardment (FAB, 40 kV, Caesiumkanone, Glycerin-Matrix) wurden wahlweise als Ionisierungsmethode verwendet. Zur Auswertung von hochaufgelösten Massenspektren wurde das Signal des Isotopenmusters mit der geringsten Masse (monoisotopic mass) gewählt.

Die **^1H - und ^{13}C -Kernresonanz-Spektren** wurden mit den Geräten Gemini XL 200 der Firma Varian oder AMX-300 bzw. DRX-500 der Firma Bruker erstellt. Die Aufnahme von zweidimensionalen NMR-Spektren erfolgte ausschließlich mit dem DRX-500-Spektrometer. Die chemischen Verschiebungen werden in der Einheit ppm angegeben. Als innerer Standard dienten die undeuterten Anteile der verwendeten deuterten Lösungsmittel. Neben den konventionellen ^{13}C -NMR-Spektren wurden standardmäßig DEPT135- und DEPT95-Spektren zur Produktcharakterisierung verwendet.

Die **ESR-Spektren** wurden mit dem Spektrometer ESP 300E der Firma Bruker aufgenommen.

Für die **UV/Vis-spektroskopischen Messungen** stand ein Cary 219 von Varian zur Verfügung. Zeitabhängige Untersuchungen wurden mit dem Gerät J&M TIDAS Detektor NMC 301 durchgeführt.

Die Aufnahme der **Infrarot-Spektren** erfolgte mit dem FT-IR Spektrometer FTS 135 der Firma Bio-Rad. Die Spektren wurden als KBr-Gemisch oder als Film gemessen.

Die dargestellten **Röntgenstrukturen** wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Essen im Arbeitskreis von Prof. Boese mit den Apparaturen Nicolet R3m/V bzw. Siemens P4 oder SMART Vers. 5.049 (automatisches Vierkreisdefraktometer; Molybdän-Röntgenröhre: $\lambda (K_{\alpha}) = 71.069 \text{ pm}$) ermittelt.

Zur quantitativen **Sauerstoff-Messung** kam eine Clark-Elektrode DW1 mit der Control Box CB1-D3 der Firma Hansatech zum Einsatz. Die Meßdaten wurden mit Hilfe eines Computers erfasst. Als Steuerungs- und Auswerte-Programm wurde DigiS[®] verwendet, indem ein spezielles Blockschaltbild konzipiert wurde.

Die angegebenen **pH-Werte** wurden mit einem Piccolo Plus ATC pH/C-Meter der Firma Hanna ermittelt.

HPLC-Experimente wurden mit einer HPLC-Pumpe JASCO PU-980 und einem UV/Vis-Detektor JASCO UV-975 durchgeführt. Die Steuerung erfolgte mit Hilfe des Programms NINA Ver. 4.2 (Nuclear Interface).

Analytische Dünnschicht-**Chromatographie** wurde unter Verwendung von kommerziell erhältlichen DC-Platten mit Fluoreszenzindikator SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey und Nagel oder Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (neutral oder basisch) der Firma Fluka durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Anfärbung in einer Iod-Kammer oder durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 oder Aluminiumoxid (neutral oder basisch) der Firma Fluka als Adsorptionsmittel verwendet.

Die **Schmelzpunktbestimmung** (unkorrigiert) erfolgte mit dem Gerät 510 der Firma Büchi oder unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztisches (Reichert Thermovar).

7.2 TROCKNUNG DER LÖSUNGSMITTEL

Acetonitril wurde zunächst über Phosphor(V)-oxid und anschließend über Natriumhydrid jeweils zehn Stunden unter Rückfluß erhitzt, destilliert und anschließend durch Filtrieren über Aluminiumoxid (basisch und neutral) gereinigt. Die Feintrocknung erfolgte durch zehnstündiges Sieden über Calciumhydrid und nachfolgender Destillation.

Dichlormethan absolutierte man durch 12-stündiges Erhitzen unter Rückfluß über Phosphor(V)-oxid und nachfolgender Destillation.

Diethylether wurde mit Natrium zum Sieden erhitzt, bis sich aus dem zugesetzten Indikator *p*-Phenylbenzophenon das violett-farbene Ketylradikalanion bildete^[87]. Anschließend wurde abdestilliert.

Dimethylformamid trocknete man durch Destillation und anschließende Filtration über neutralem Aluminiumoxid von Woelm.

Ethanol wurde mit 7.0 g Natrium je Liter versetzt und nach Zugabe von 27.5 g Phthalsäurediethylether eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend destilliert.

Methanol wurde durch Erhitzen mit Magnesiumspänen und anschließende Destillation auf Molekularsieb 3 Å absolutiert.

Tetrachlormethan wurde 18 Stunden über Phosphor(V)-oxid unter Rückfluß erhitzt und destilliert.

Tetrahydrofuran: s. Diethylether

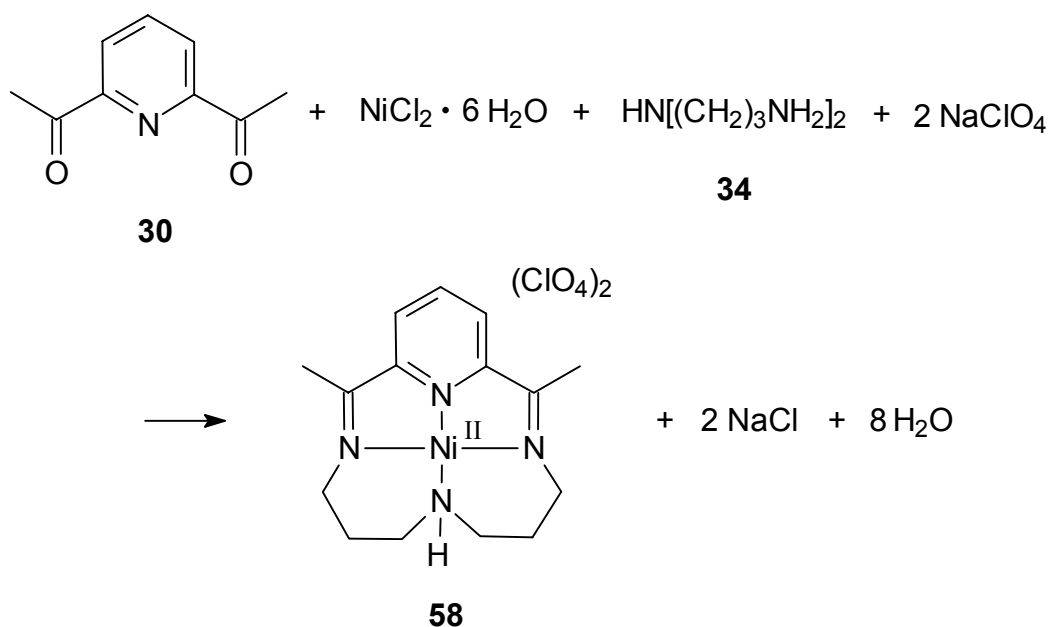
Toluol: s. Diethylether

Die verwendeten **deutierten Lösungsmittel** wurden über ausgeheiztem Molekularsieb 4 Å getrocknet.

Die verwendeten **Sauerstoff-freien Lösungsmittel** wurden nach dem Trocknen durch 30-minütiges Spülen mit Argon 5.0 (Reinheit 99.999%) der Firma Griesheim erhalten.

7.3 SYNTHESE VON DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT UND DESSEN VORSTUFEN

7.3.1 2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-PENTAENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT^[53]



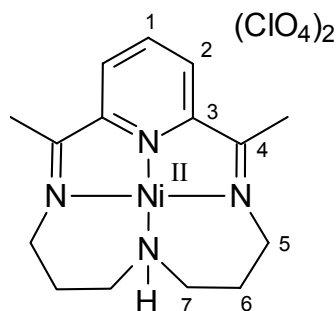
Eine Lösung von 6.50 g (40.0 mmol) 2,6-Diacetylpyridin (**30**) in 80 mL Ethanol wird in eine Lösung von 9.50 g (40.0 mmol) Nickel(II)-chlorid Hexahydrat in 120 mL Wasser gegeben. Nach Erhitzen auf 65 °C erfolgt die Zugabe von 5.30 g (40.0 mmol)

Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**). Die zunächst trübe Lösung wird nach Zusatz von 2.5 mL Essigsäure wieder klar. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 65 °C gerührt und anschließend das Reaktionsvolumen am Rotationsverdampfer auf 80 mL reduziert. Nach Filtrieren der Lösung fällt das Rohprodukt durch Zugabe von 25 mL gesättigter Natriumperchloratlösung aus. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 10 mL Ethanol gewaschen und aus 170 mL Wasser (max. 65 °C) umkristallisiert. Anschließend wird die noch warme Lösung filtriert, dem Filtrat 15 mL 70proz. Perchlorsäure zugesetzt und die Reaktionsmischung langsam abgekühlt. Es bilden sich braune Nadeln des hydratisierten Produktes. Dieses wird durch Filtration abgetrennt, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Der Nickel-Imin-Komplex **58** fällt als ziegelroter kristalliner Feststoff an.

Ausbeute: 13.4 g (2.60 mmol, 65%)

Schmp.: 288 °C (Zers.)

Charakterisierung des Produktes **58**:



Die NMR-Spektren der paramagnetischen Verbindung werden in deuterierter Trifluoressigsäure erhalten. Die relative Position des Nickels zum Liganden wird durch das Lösungsmittel nicht verändert.^[88]

¹H-NMR (300 MHz, CF₃COOD):

δ [ppm] = 1.90 (*br m*, 4H, 6-H), 2.41 (*s*, 6H, CH₃), 2.64 (*br m*, 4H, 7-H), 3.01 (*br s*, 1H, N-H), 3.44 (*br m*, 4H, 5-H), 7.73 (*d*, ³J(2-H, 1-H) = 7.8 Hz, 2H, 2-H,), 8.18 (*dd*, ³J(1-H, 2-H) = 7.8 Hz, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CF_3COOD):

δ [ppm] = 10.51 (CH_3), 20.78 (C-6), 43.93 (C-7), 45.37 (C-5), 120.76 (C-2), 139.31 (C-4), 149.61 (C-1), 174.03 (C-3).

IR (KBr):

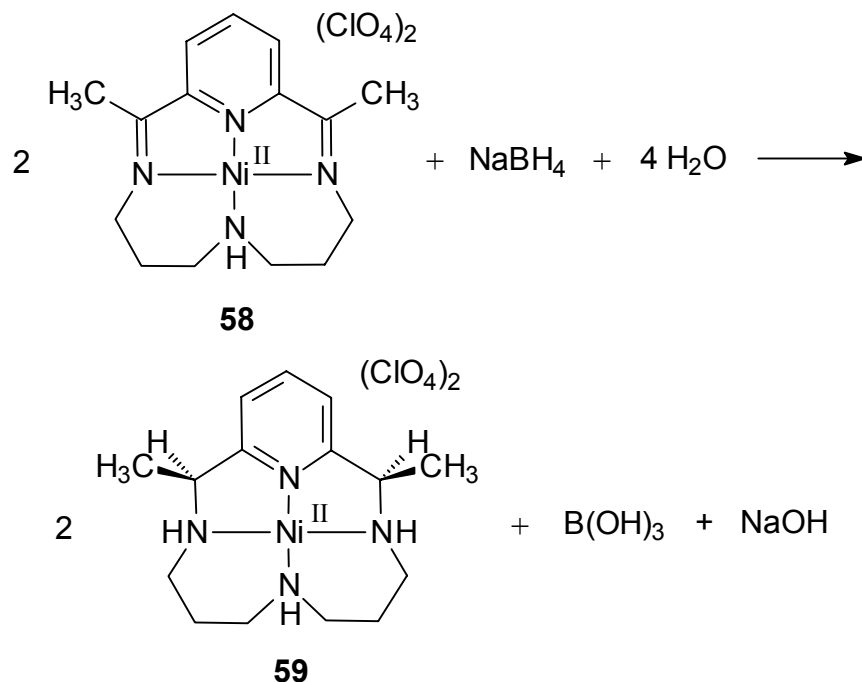
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3279 (m, $\nu(\text{NH})$), 3081 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 1622 (m, $\delta(\text{NH})$), 1582 (m, $\nu(\text{C}=\text{N})$), 624 (s, $\delta(\text{ClO})$).

Elementaranalyse: $\text{NiC}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4(\text{ClO}_4)_2$ [515.95]

ber.: C 34.91 H 4.26 N 10.86 Ni 11.37

gef.: C 34.82 H 4.27 N 10.97 Ni 11.14 (AAS)

7.3.2 MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,1-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECAN-1(17),13,15-TRIENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT^[32,89]



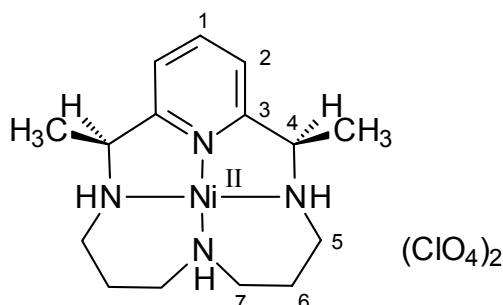
Zu einer Lösung von 5.16 g (0.01 mol) Nickel-Imin-Komplex **58** in 100 mL auf 50 °C temperiertem Wasser werden innerhalb einer Stunde 3.78 g (0.11 mol) Natriumborhydrid zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur von 65 °C nicht

überschritten wird. Die Reaktionsmischung wird weitere 30 Minuten bei 50 °C gerührt und anschließend heiß durch eine D2-Fritte filtriert. Mit 70proz. Perchlorsäure wird das Filtrat bis pH 2 angesäuert. Nach Abkühlen erhält man zunächst tief-orange Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein *meso/rac*-Isomerengemisch im Verhältnis 2.5 : 1, worauf erneut umkristallisiert wird. Bei dem Produkt **59** handelt es sich um einen roten kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 2.50 g (4.81 mmol, 48%)

Schmp.: 268 °C

Charakterisierung des Produktes **59**:



^1H -NMR (300 MHz, CF_3COOD):

δ [ppm] = 1.56 (*br m*, 2H, NH), 1.62 (d, $^3J(\text{CH}_3, 4\text{-H}) = 6.8$ Hz, 8H, CH_3), 1.92 (*br m*, 2H, 6-H), 2.30 (*br s*, 1H, NH), 2.75 (*br m*, 8H, 5-H u. 7-H), 4.18 (*br m*, 2H, 4-H), 7.14 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.94 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 2-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CF_3COOD):

δ [ppm] = 10.75 (CH_3), 21.04 (C-6), 43.05 (C-7), 45.88 (C-5), 62.73 (C-4), 115.59 (C-2), 137.42 (C-1), 157.42 (C-3).

IR (KBr):

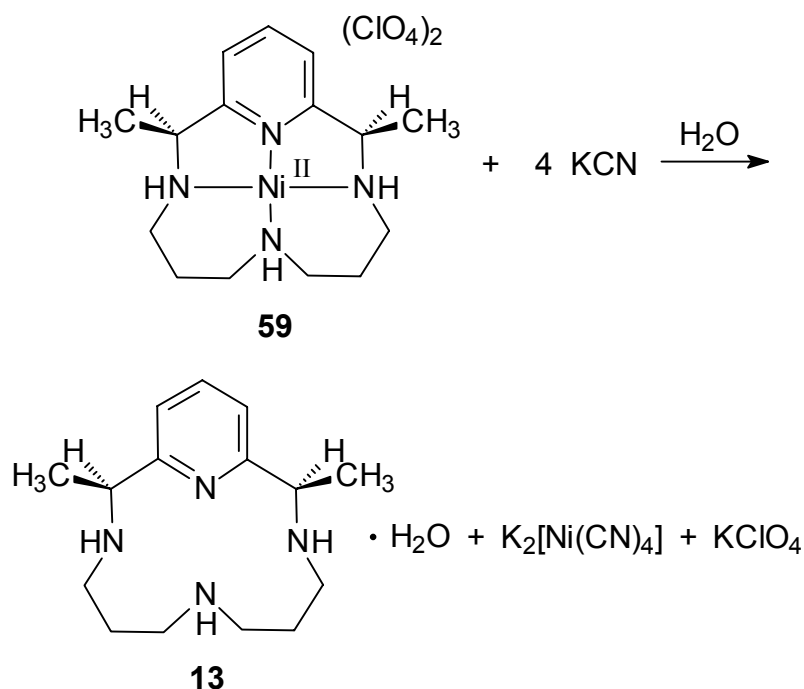
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3220, 3188 (m, $\nu(\text{NH})$), 3098 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2935 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1612 (m, $\delta(\text{NH})$), 1581 (m, $\nu(\text{C}=\text{N})$), 623 (s, $\delta(\text{ClO})$).

Elementaranalyse: $\text{NiC}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4(\text{ClO}_4)_2$ [519.99]

ber.: C 34.61 H 5.00 N 10.77 Ni 11.29

gef.: C 34.49 H 4.96 N 10.66 Ni 11.31 (AAS)

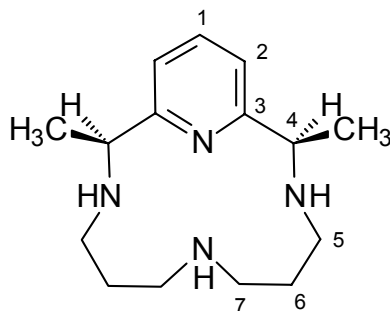
7.3.3 *MESO*-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN-MONOHYDRAT^[5,89]



In 120 mL auf 65 °C erwärmtes Wasser werden 4.20 g (8.0 mmol) *meso*-2,12-Dimethyl-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-nickel(II)-diperchlorat (**59**) gelöst und 3.15 g (48 mmol) Kaliumcyanid zugegeben, wobei eine schnelle Farbänderung der Lösung von orange-rot über violett nach gelb eintritt. Nach 20 Minuten wird die Lösung mit 64.0 g Natriumhydroxid versetzt und der freie Ligand sammelt sich als gelbes Öl an der Oberfläche. Nach 12 Stunden Abkühlen auf Raumtemperatur kann der feste Ligand von der Lösung abgetrennt und in heißem Diethylether gelöst werden. Die Etherlösung wird mit Aktivkohle versetzt und anschließend durch eine D4-Fritte filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man farblose Kristalle von *meso*-2,12-Dimethyl-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-Monohydrat (**13**).

Ausbeute: 2.04 g (7.28 mmol, 91%)

Schmp.: 83 °C

Charakterisierung des Produktes **13**:¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1.30 (d, $^3J(\text{CH}_3, 4\text{-H}) = 6.7$ Hz, 6H, CH₃), 1.59 (*br m*, 3H, NH), 2.5 (*br m*, 12H, 5-H, 6-H u. 7-H), 3.65 (q, $^3J(4\text{-H}, \text{CH}_3) = 6.7$ Hz, 2H, 4-H), 6.91 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 7.47 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.6$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 23.69 (CH₃), 28.52 (C-6), 43.86 (C-7), 45.72 (C-5), 59.17 (C-4), 120.75 (C-2), 136.19 (C-1), 164.51 (C-3).

IR (KBr):

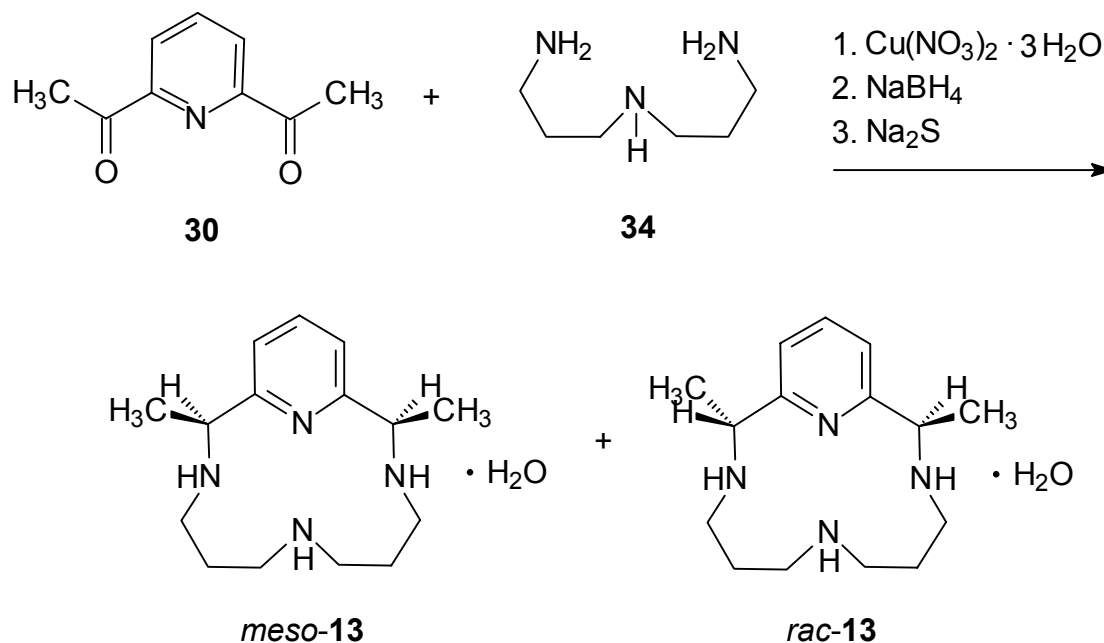
$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3289, 3247, 3218 (m, $\nu(\text{NH})$), 3054 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2963 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1589 (m, $\delta(\text{NH})$), 1571 (C=N).

Elementaranalyse: C₁₅H₂₆N₄ · H₂O [280.41]

ber.: C 64.25 H 10.06 N 19.98

gef.: C 64.14 H 10.01 N 19.87

7.3.4 MESO- 2,12-DIMETHYL- 3,7,11,1-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECAN-1(17),13,15-TRIEN-MONOHYDRAT ÜBER KUPFER(II)-TEMPLATREAKTION

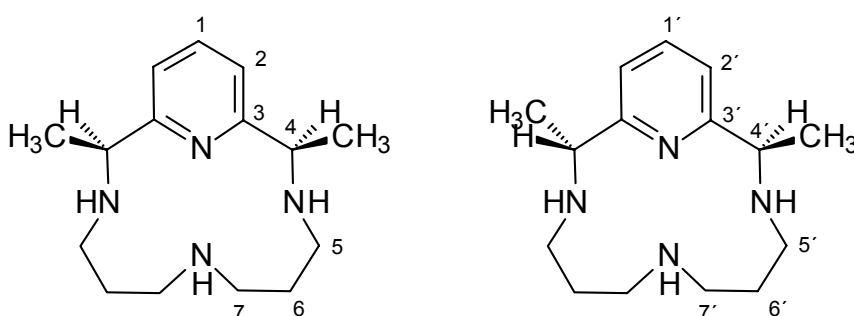


Durch leichtes Erwärmen werden 6.14 g (37.8 mmol) 2,6-Diacetylpyridin (**30**) in 100 mL Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 9.1 g (37.8 mmol) Kupfer(II)nitrat-Trihydrat in 100 mL Wasser versetzt. Unter Rühren werden 4.90 g (37.8 mol) Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**), in 10 mL Ethanol gelöst, langsam zutropft. Danach wird zwei Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei eine Farbänderung nach violett auftritt. Die Reaktionsmischung wird im Eisbad auf ca. 7 °C abgekühlt und portionsweise mit 3.60 g (94.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Dabei soll die Temperatur zunächst nicht über 10 °C ansteigen. Nach vollständiger Zugabe läßt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt nach zwei Stunden für weitere 30 Minuten auf 60 °C. Nach Rühren über Nacht werden 21.4 g (89.1 mmol) Natriumsulfid-Nonahydrat zugegeben und eine Stunde auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Kupfer(II)sulfid über eine D4-Fritte mit Celite abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Ethanol gewaschen und das Filtrat anschließend am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit. Hier ist es vorteilhaft, die Lösung zwischendurch mit wenig Wasser zu verdünnen. Die nachfolgende Extraktion wird mit Dichlormethan durchgeführt. Die gesammelten organischen Phasen werden

über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Abfiltrieren des Trockenmittels entfernt. Das Produkt als Isomerengemisch *meso*-**13** und *rac*-**13** wird als hellbeiger Feststoff erhalten. Die Isolierung der *meso*-Form des wasserhaltigen, makrozyklischen Liganden aus dem Isomerengemisch war mittels Chromatographie und Kristallisation nicht möglich. Die hier durchgeführte Eintopfreaktion ist deshalb nicht zu empfehlen.

Ausbeute: 9.00 g (32.1 mmol, 85%)

Charakterisierung des Produktgemisches *meso*-**13** und *rac*-**13**:



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.29 (d, $^3J(\text{CH}_3, 4\text{-H}) = 6.7$ Hz, 6H, CH_3), 1.33 (d, $^3J(\text{CH}_3', 4'\text{-H}) = 6.7$ Hz, 6H, CH_3'), 1.59 (br m, 6H, N-H), 2.2-2.8 (br m, 24H, 5-H, 5'-H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H), 3.64 (q, $^3J(4\text{-H}, \text{CH}_3) = 6.7$ Hz, 2H, 4-H), 3.73 (q, $^3J(4'\text{-H}, \text{CH}_3') = 6.7$ Hz, 2H, 4'-H), 6.90 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 6.97 (d, $^3J(2'\text{-H}, 1'\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2'-H), 7.47 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.6$ Hz, 1H, 1-H), 7.50 (dd, $^3J(1'\text{-H}, 2'\text{-H}) = 7.6$ Hz, 1H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

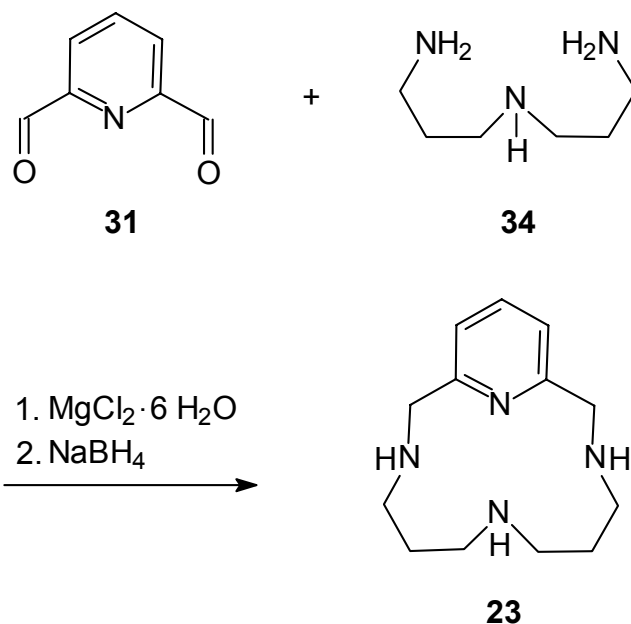
δ [ppm] = 20.34 (CH_3'), 23.58 (CH_3), 28.55 (C-6), 29.35 (C-6'), 43.74 (C-7), 45.61 (C-5), 45.99 (C-7'), 48.44 (C-5'), 58.28 (C-4'), 59.07 (C-4), 118.68 (C-2'), 120.66 (C-2), 136.11 (C-1), 136.61 (C-1'), 163.15 (C-3'), 164.45 (C-3).

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3287, 3244, 3216 (m, $\nu(\text{NH})$), 3053 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2962 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1589 (m, $\delta(\text{NH})$), 1570 (C=N).

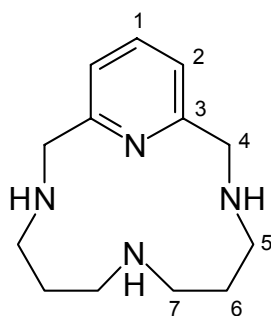
7.4 SYNTHESE VON 3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN

7.4.1 TEMPLATREAKTION MIT MAGNESIUM



0.54 g (4.00 mmol) 2,6-Pyridindicarbaldehyd (**31**) werden in 70.0 mL getrocknetem Methanol gelöst und anschließend mit 0.81 g (4.00 mmol) Magnesiumchlorid-Hexahydrat versetzt. Unter intensivem Rühren werden 0.47 g (4.00 mmol) Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**) langsam zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 0.70 g (18.5 mmol) Natriumborhydrid hydriert. Nach weiteren 24 Stunden Reaktionszeit wird das Produkt aus der Reaktionsmischung nach Entfernen des Methanols durch Extraktion mit Trichlormethan aus Wasser isoliert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird aufgrund geringer Verunreinigung als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 0.64 g (2.72 mmol, 68%)

Charakterisierung des Produktes **23**:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.55 (m, 4H, 6-H), 2.43 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 5.6$ Hz, 4H, 7-H), 2.49 (*br s*, 3H, NH), 2.56 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 5.6$ Hz, 4H, 5-H), 3.67 (s, 4H, 4-H), 6.81 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.5$ Hz, 2H, 2-H), 7.32 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.5$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 29.03 (C-6), 46.47 (C-7), 47.63 (C-5), 54.30 (C-4), 120.55 (C-2), 136.45 (C-1), 159.20 (C-3).

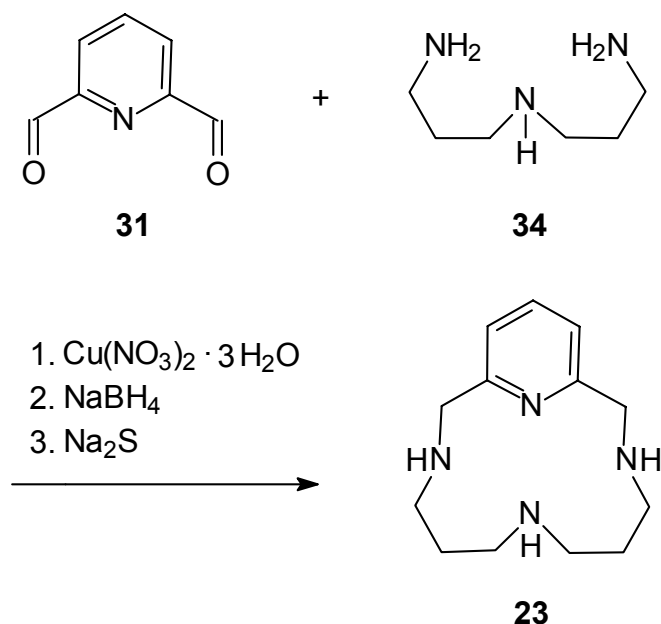
IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3250, 3221 (m, $\nu(\text{NH})$), 3063 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2919 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1576 (m, $\delta(\text{NH})$).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4$ [234.35]

ber.: C 66.63 H 9.46 N 23.91

gef.: C 66.42 H 9.55 N 23.75

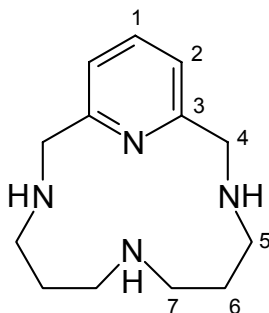
7.4.2 TEMPLATREAKTION MIT KUPFER^[90]

Durch leichtes Erwärmen werden 5.10 g (37.8 mmol) 2,6-Pyridindicarbaldehyd (**31**) in 100 mL Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 9.10 g (37.8 mmol) Kupfer(II)nitrat-Trihydrat in 100 mL Wasser versetzt. Unter Rühren werden 4.90 g (37.8 mol) Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**), welches in 10 mL Ethanol gelöst vorliegt, langsam zugetropft. Danach wird zwei Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei eine Farbänderung nach violett zu beobachten ist. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Eisbad auf ca. 7 °C abgekühlt und portionsweise mit 3.60 g (94.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es ist darauf zu achten, daß die Temperatur während der exothermen Reaktion nicht über 10 °C ansteigt. Nach vollständiger Zugabe läßt man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt nach zwei Stunden für weitere 30 Minuten auf 60 °C. Nach Rühren über Nacht werden zur Kupferentfernung 21.4 g (89.1 mmol) Natriumsulfid Nonahydrat zugegeben und eine Stunde auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Kupfer(II)sulfid über eine D4-Fritte mit Hilfe von Celite abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Ethanol gewaschen und das Filtrat anschließend am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Lösung hierbei zwischendurch mit wenig Wasser zu verdünnen. Nach mehrmaliger Extraktion mit Dichlormethan werden die gesammelten organischen Phasen über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel nach Abfiltrieren des Trockenmittels entfernt. Das Produkt wird als hellbeiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.27 g (31.0 mmol, 82%)

Charakterisierung des Produktes **23**:



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.94 (m, 4H, 6-H), 2.80 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 6.4$ Hz, 4H, 7-H), 2.94 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.8$ Hz, 4H, 5-H), 3.95 (s, 4H, 4-H), 7.03 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 7.57 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.6$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 29.13 (C-6), 46.58 (C-7), 47.74 (C-5), 54.45 (C-4), 120.68 (C-2), 136.56 (C-1), 159.34 (C-3).

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3252, 3222 (m, $\nu(\text{NH})$), 3063 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2921 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1577 (m, $\delta(\text{NH})$).

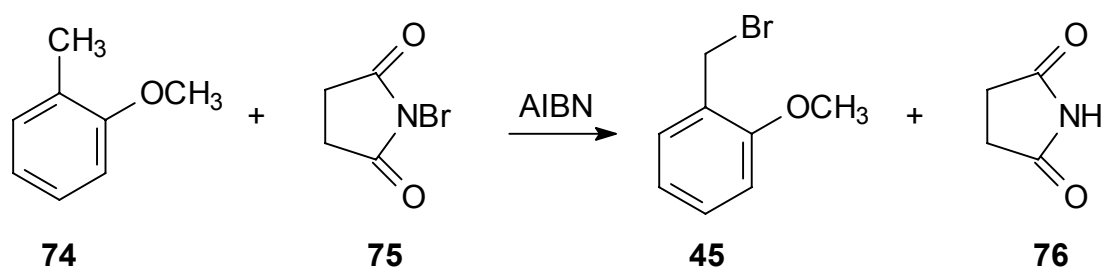
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4$ [234.35]

ber.: C 66.63 H 9.46 N 23.91

gef.: C 66.44 H 9.69 N 23.78

7.5 SYNTHESEVERSUCHE UND SYNTHESE VON 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECAN-1(17),13,15-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN

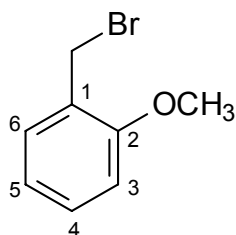
7.5.1 2-METHOXYBENZYLBROMID



24.8 mL (0.20 mol) 2-Methylanisol (**74**) werden in 40 mL trockenem Cyclohexan (Ersatz für Tetrachlorkohlenstoff) gelöst. Nach Zugabe von 35.6 g (0.20 mol) *N*-Bromsuccinimid (**75**) und 1.00 g Azoisobutyronitril (AIBN) wird die Reaktionslösung vorsichtig erwärmt, wobei eine Farbänderung nach dunkelgelb zu beobachten ist. Bei ca. 80 °C tritt eine heftige Reaktion ein. Es wird 1.5 Stunden unter Rückfluß erwärmt und anschließend im Eisbad abgekühlt. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Cyclohexan gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bleibt ein orange-gelbes Öl zurück. Destillation im Ölpumpenvakuum (70 °C, 0.1 hPa) führt zum Produkt als farbloser Feststoff. 2-Methoxybenzylbromid (**45**) ist für einige Wochen im Kühlschrank stabil.

Ausbeute: 32.2 g (0.16 mol, 80%)

Charakterisierung des Produktes **45**:



^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (s, 2H, CH_2Br), 6.88-6.95 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.28-7.37 (m, 2H, 4-H, 6-H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

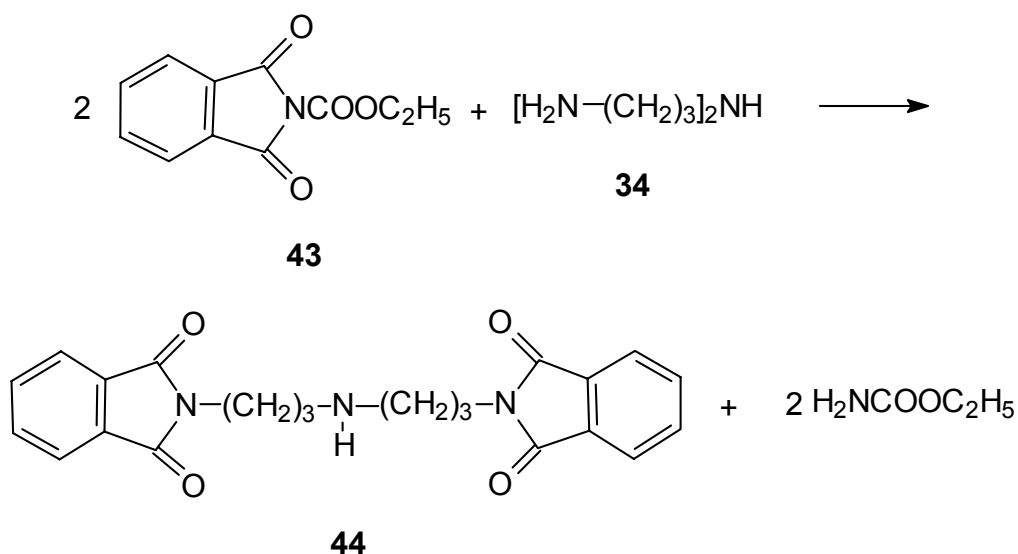
δ [ppm] = 29.05 (OCH_3), 55.66 (CH_2Br), 111.08 (C-3), 120.77 (C-5), 126.29 (C-1), 130.27 (C-4), 130.99 (C-6), 157.56 (C-2).

Elementaranalyse: $\text{BrC}_8\text{H}_9\text{O}$ [201.05]

ber.: C 47.79 H 4.51

gef.: C 47.52 H 4.60

7.5.2 Bis(3-PHTHALIMIDPROPYL)AMIN^[91]

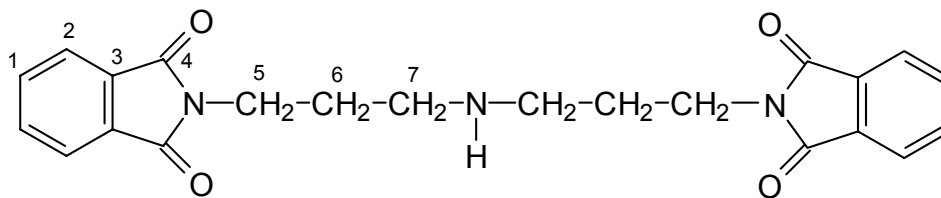


Eine Lösung von 6.57 g (30.0 mmol) *N*-Ethoxycarbonylphthalimid (**43**) in 30.0 mL Trichlormethan wird bei 20 °C zu einer Lösung von 1.98 g (15.0 mmol) Bis-(3-aminopropyl)-amin (**34**) in 30.0 mL Trichlormethan schnell zugesetzt. Das klare Reaktionsgemisch wird 50 Minuten bei 20-25 °C gerührt, anschließend das Trichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt und das gelbliche Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt **44** fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 4.23 g (10.8 mmol, 72%)

Schmp.: 134-135 °C

Charakterisierung des Produktes **44**:



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.81 (m, 5H, 6-H u. NH), 2.61 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.2$ Hz, 4H, 7-H), 3.73 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.1$ Hz, 4H, 5-H), 7.4-7.9 (m, 8H, 1-H, 2-H).

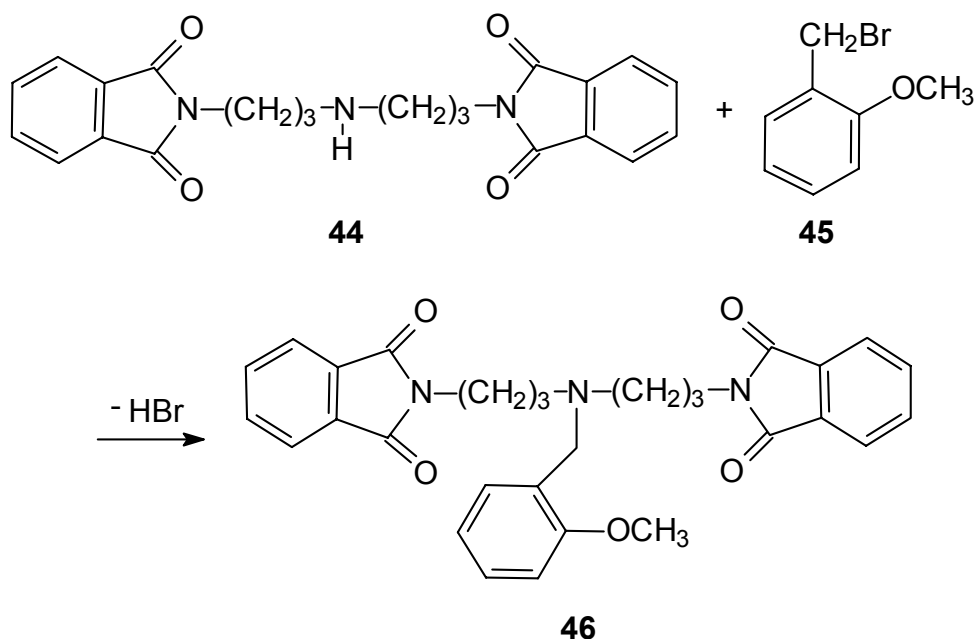
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 28.95 (C-6), 35.97 (C-5), 46.92 (C-7), 123.23 (C-2), 132.25 (C-3), 133.29 (C-1), 168.51 (C-4).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3450, 3327 (w, $\nu(\text{NH})$), 3003 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2932 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1772, 1723 (s, $\nu(\text{C=O})$).

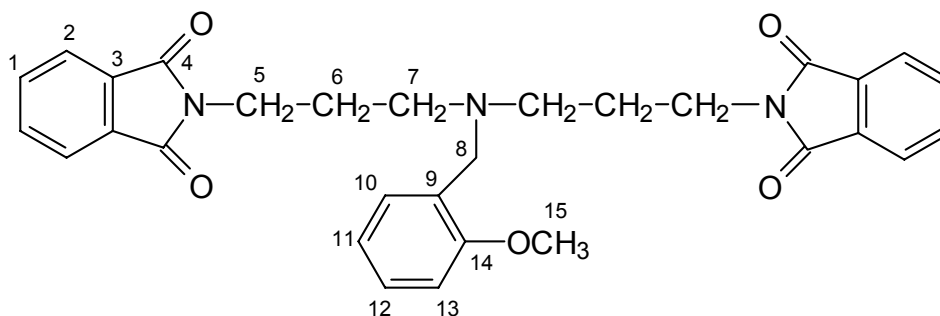
7.5.3 Bis(3-PHTHALIMIDPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN



64.9 g (0.17 mol) Bis(3-phthalimidopropyl)amin (**44**) werden in 800 mL Toluol bei 70 °C vollständig gelöst und nach Zugabe von 33.3 g (0.17 mol) 2-Methoxybenzylbromid (**45**) sowie 33.8 g (0.24 mol) fein gemörsertem Kaliumcarbonat 24 Stunden unter Argonatmosphäre bei einer Temperatur von 100 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad abgekühlt und über einen Faltenfilter filtriert. Der Niederschlag wird mit kaltem Toluol gewaschen und das Filtrat mit Wasser extrahiert, bis die wäßrige Phase einen pH-Wert von 7 anzeigt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der extrem feste Rückstand wird in Essigsäureethylester umkristallisiert. Durch wiederholte Umkristallisation wird das Produkt **46** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 53.1 g (0.10 mol, 61%)

Schmp.: 112 °C

Charakterisierung des Produktes **46**: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.82 (m, 4H, 6-H), 2.50 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.0$ Hz, 4H, 5-H), 3.57 (s, 2H, 8-H), 3.69 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.2$ Hz, 4H, 7-H), 3.78 (s, 3H, 15-H), 6.76 (d, $^3J(13\text{-H}, 12\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 13-H), 6.82 (m, 1H, 11-H), 7.11 (dd, $^3J(10\text{-H}, 11\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 10-H), 7.34 (m, 1H, 12-H), 7.66 (m, 4H, 1-H), 7.79 (m, 4H, 2-H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 26.41 (C-6), 36.68 (C-5), 51.57 (C-8), 51.63 (C-7), 55.48 (C-15), 110.41 (C-13), 120.49 (C-11), 123.31 (C-2), 127.43 (C-9), 128.00 (C-12), 130.69 (C-10), 132.44 (C-3), 133.97 (C-1), 157.93 (C-14), 168.58 (C-4).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2950 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 2818 (w, $\nu(\text{CO}_{\text{Arylalkyether}})$), 1767, 1706 (s, $\nu(\text{C=O})$).

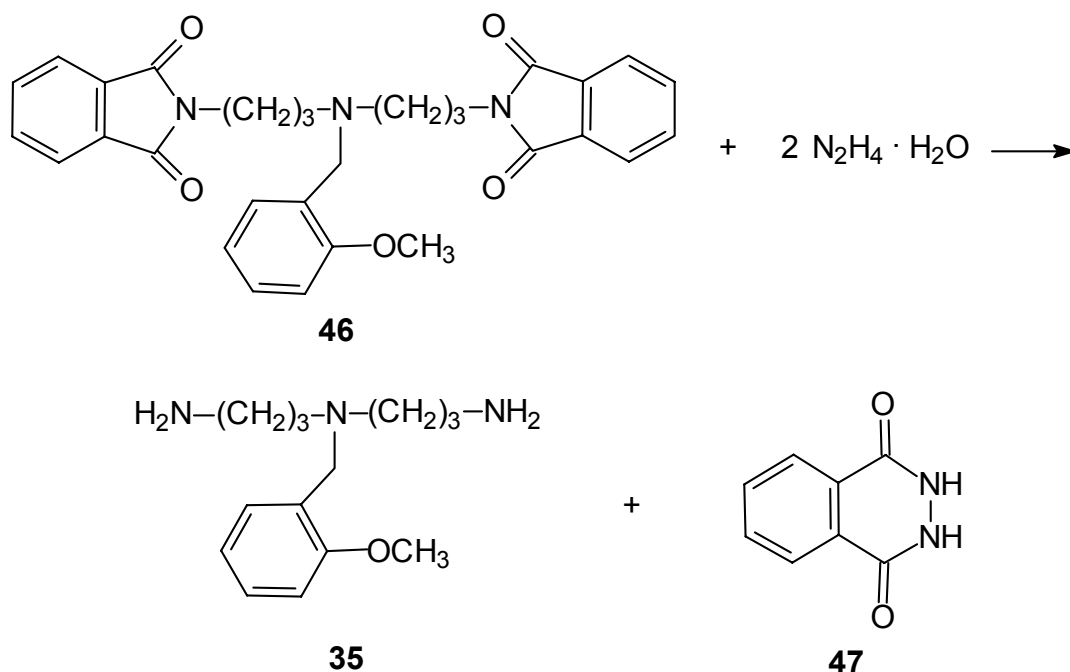
Elementaranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ [511.59]

ber.: C 70.43 H 5.71 N 8.22

gef.: C 70.51 H 5.74 N 8.27

MS (70 eV):

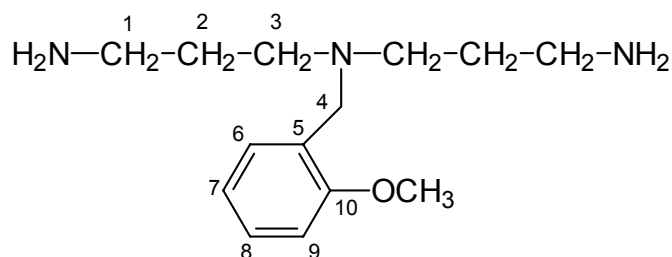
m/z (%): 511 (3) [M^+], 390 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_9\text{O}$], 337 (86) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2$], 121 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$].

7.5.4 *N,N*-Bis(3-AMINOPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN

30.0 g (0.06 mol) Bis(3-phthalimidopropyl)-2-methoxybenzylamin (**46**) werden in 1.0 L Methanol gelöst und mit 7.4 g (0.15 mol) Hydrazin-Monohydrat in 50.0 mL Methanol versetzt und 6.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 100 mL Wasser gelöst. Mit 10proz. Salzsäure wird der pH-Wert von 9 auf 3 gesenkt und der auskristallisierte Niederschlag abfiltriert. Das gelbe Filtrat wird mit 25proz. Ammoniaklösung neutralisiert und das Produkt mit Trichlormethan aus der wäßrigen Phase extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließendem Trocknen im Vakuum (0.1 hPa) wird das Produkt **35** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 6.20 g (25.0 mmol, 42%)

Charakterisierung des Produktes **35**:



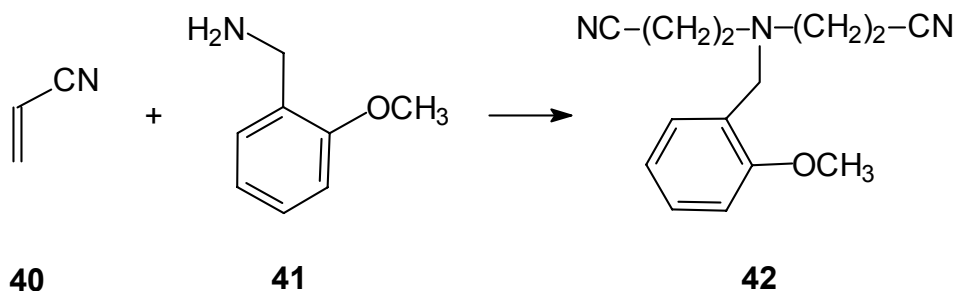
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O):

δ [ppm] = 2.13 (m, 4H, 2-H), 3.02 (t, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.2$ Hz, 4H, 3-H), 3.22 (t, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.3$ Hz, 4H, 1-H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.34 (s, 2H, 4-H), 7.19 (m, 4H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O):

δ [ppm] = 24.43 (C-2), 39.42 (C-1), 53.13 (C-3), 55.92 (C-4), 58.24 (OCH_3), 114.22 (C-9), 120.25 (C-5), 123.78 (C-7), 134.93 (C-8), 135.14 (C-6), 160.61 (C-10).

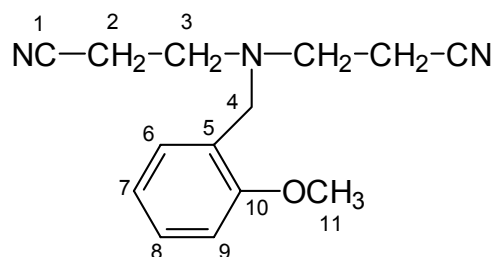
7.5.5 *N,N*-Bis(2-CYANOETHYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN



Unter Schutzgasatmosphäre werden in eine dickwandige 250 mL-Ampulle 21.3 g (0.16 mol) 2-Methoxybenzylamin (**41**), 14.5 g (0.27 mol) Acrylnitril (**40**) und zur Vermeidung von Polymerenbildung 0.5 g (4.0 mmol) Hydrochinon gegeben. Die Ampullen werden verschlossen und 6 Tage bei 140 °C aufbewahrt. Das nach dieser Zeit erhaltene Reaktionsgemisch wird im Ölpumpenvakuum (0.1 hPa) fraktioniert destilliert. Als Produktfraktion wurde bei einer Siedetemperatur von 185-195 °C eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 18.5 g (76.0 mmol, 49%)

Charakterisierung des Produktes **42**:



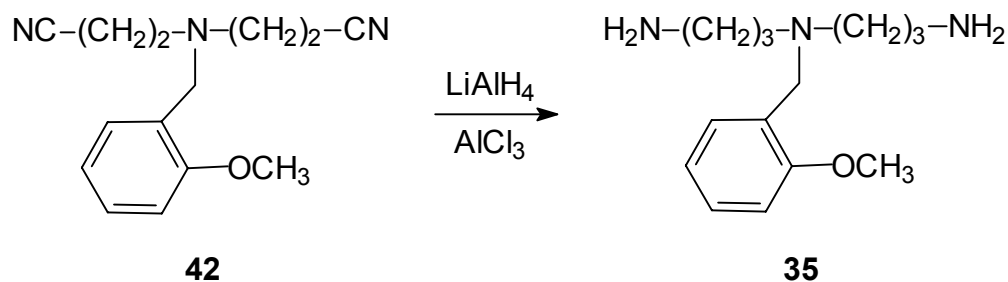
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.44 (t, $^3J(2\text{-H}, 3\text{-H}) = 6.6$ Hz, 4H, 2-H), 2.81 (t, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.6$ Hz, 4H, 3-H), 3.67 (s, 2H, 4-H), 3.79 (s, 3H, 11-H), 6.90 (m, 2H, 7-H u. 9-H), 7.27 (m, 2H, 6-H u. 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 16.65 (C-2), 49.55 (C-3), 51.12 (C-4), 55.45 (C-11), 110.74 (C-9), 119.08 (C-7), 120.66 (C-1), 125.70 (C-8), 128.93 (C-6), 130.58 (C-5), 157.87 (C-10).

7.5.6 *N,N*-Bis(3-AMINOPROPYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN

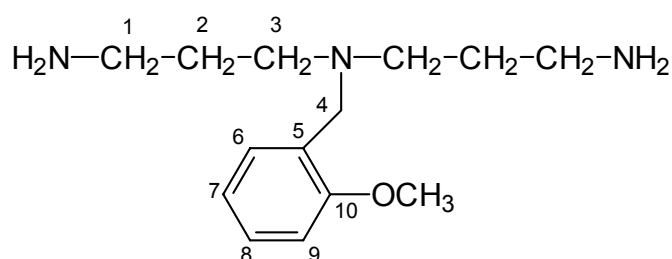


Unter Schutzgasatmosphäre werden 22.1 g (0.17 mol) Aluminiumchlorid in 200 mL trockenem Diethylether zu einer Suspension von 6.30 g (0.17 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 330 mL trockenem Diethylether gegeben. Innerhalb von zwei Stunden wird hierzu eine Lösung von 16.0 g (69.3 mmol) *N,N*-Bis(2-cyanoethyl)-2-methoxybenzylamin (**42**) in 200 mL trockenem Diethylether getropft und das Reaktionsgemisch anschließend 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit 300 mL 30proz.

Kaliumhydroxidlösung versetzt, so daß die gelbe etherische Phase dekantiert werden kann. Der verbleibende Rückstand wird fünfmal mit jeweils 50 mL Diethylether gewaschen und der Ether nach Trocknen über Natriumsulfat am Rotationsverdampfer entfernt. Das orange Öl wird im Ölpumpenvakuum (0.1 hPa) fraktioniert destilliert. Als Produktfraktion wird eine gelbe, viskose Flüssigkeit erhalten, die bei 135-142 °C siedet.

Ausbeute: 9.80 g (38.9 mmol, 59%)

Charakterisierung des Produktes **35**:



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.00 (s, 4H, NH_2), 1.53 (m, 4H, 2-H), 2.39 (t, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.3$ Hz, 4H, 3-H), 2.61 (t, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.9$ Hz, 4H, 1-H), 3.47 (s, 2H, 4-H), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 6.75 (d, $^3J(9\text{-H}, 8\text{-H}) = 8.1$ Hz, 1H, 9-H), 6.83 (dd, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.9$ Hz, $^3J(7\text{-H}, 8\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 7-H), 7.11 (dd, $^3J(8\text{-H}, 7\text{-H}) = 7.8$ Hz, $^3J(8\text{-H}, 9\text{-H}) = 8.1$ Hz, 1H, 8-H), 7.28 (d, $^3J(6\text{-H}, 7\text{-H}) = 7.9$ Hz, 1H, 6-H).

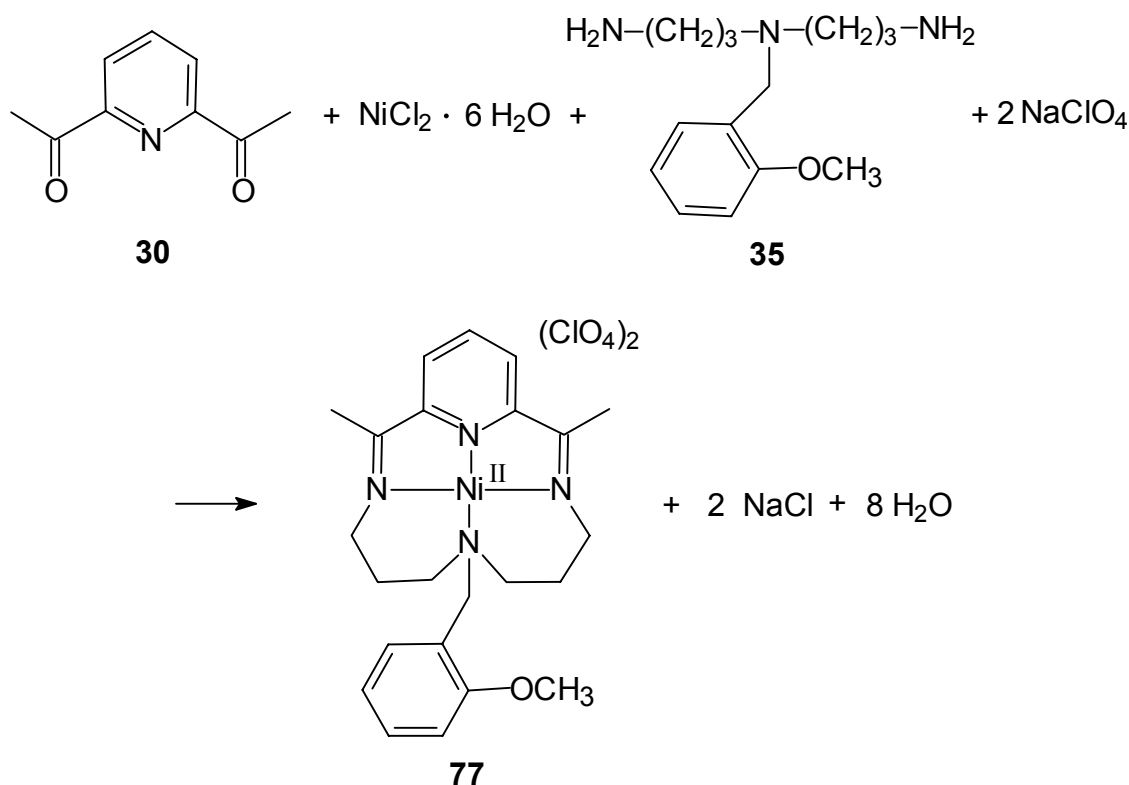
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 30.78 (C-2), 40.29 (C-1), 51.43 (C-3), 51.86 (C-4), 54.86 (OCH_3), 109.81 (C-9), 119.91 (C-7), 127.34 (C-8), 127.63 (C-6), 129.65 (C-5), 157.31 (C-10).

IR (HATR):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3293 (m, $\nu(\text{NH})$), 3063 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2940 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 2835 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{Methylether}})$), 1570 (m, $\delta(\text{NH})$), 1241 (s, $\nu(\text{CO}_{\text{Arylalkylether}})$), 755 (s, 1,2-Di-substitution).

7.5.7 2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZA-BICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-PENTAENNICKEL(II)-DIPERCHLORAT

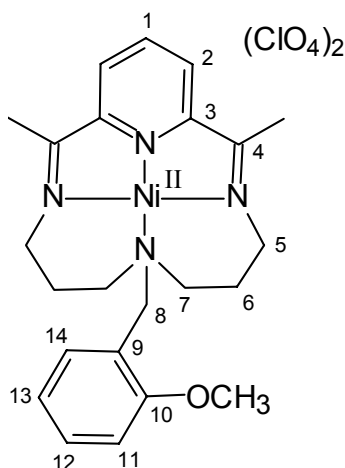


Es werden 4.07 g (25.0 mmol) 2,6-Diacetylpyridin (**30**) in 70.0 mL Ethanol durch leichtes Erwärmen gelöst und zu einer Lösung von 5.94 g (25.0 mmol) Nickel(II)chlorid-Hexahydrat in 75.0 mL Wasser gegeben. Nach Erhitzen auf 70 °C erfolgt die Zugabe von 6.28 g (25.0 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)-2-methoxybenzylamin (**35**), wobei sofort die Bildung eines braunen Niederschlags zu beobachten ist. Nach Zugabe von 3.0 mL konzentrierte Essigsäure und 20 Stunden Rühren bei 70 °C wird das Volumen der rot-braun gefärbten Lösung auf die Hälfte reduziert und nicht umgesetztes 2,6-Diacetylpyridin (**30**) abfiltriert. Die langsame Zugabe von 33.0 mL konzentrierter Natriumperchloratlösung bewirkt das Ausfallen des viskosen Rohproduktes. Das Lösungsmittel kann durch Dekantieren entfernt und das Rohprodukt in Ethanol umkristallisiert werden. Dabei wird zu der noch heißen Lösung 70proz. Perchlorsäure zugegeben und das Produkt über Nacht ausgefällt. Das ebenfalls noch als Öl vorliegende Produkt wird von dem Lösungsmittel abgetrennt und durch Zugabe von Wasser in Form von hellroten Kristallen erhalten.

Ausbeute: 7.15 g (11.3 mmol, 45%)

Schmp.: 230 °C

Charakterisierung des Produktes **77**:



Die Aufnahme vollständig auswertbarer NMR-Spektren mit [D]-Trifluoressigsäure als Lösungsmittel war nicht möglich. Es fanden sich lediglich einige charakteristische Signale, deren exakte Zuordnung aufgrund der zahlreichen und breiten Banden nicht möglich war.

Elementaranalyse: $\text{NiC}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{Cl}_2$ [635.82]

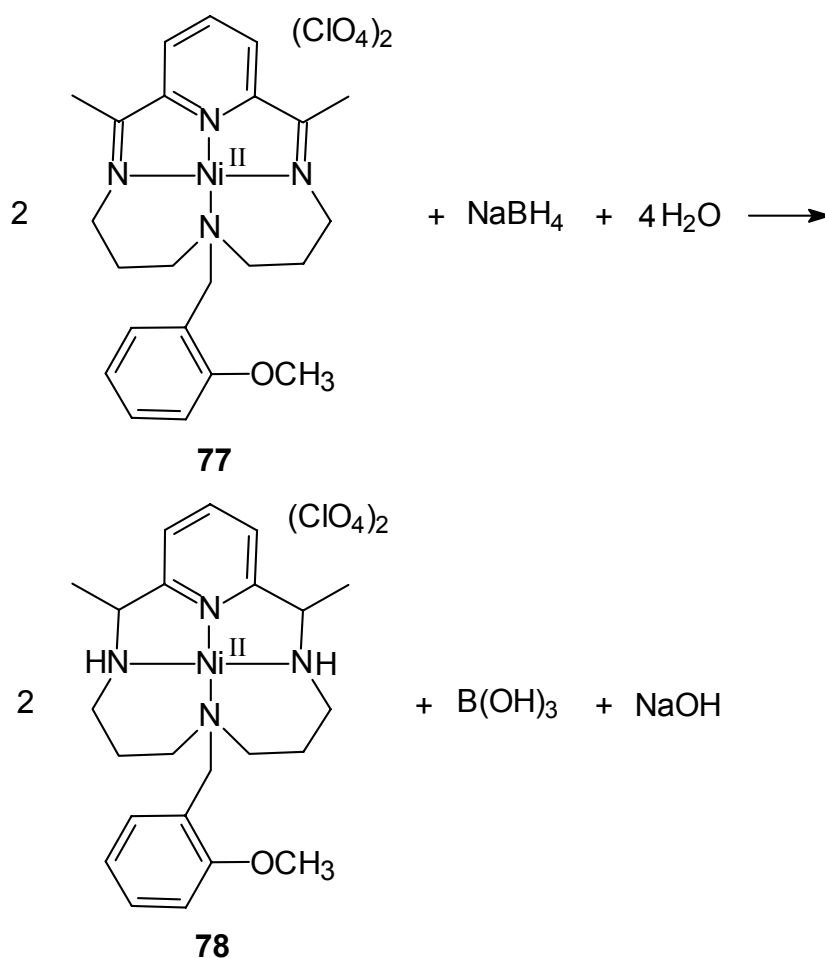
ber: C 43.43 H 4.75 N 8.81 Ni 9.23

gef: C 43.14 H 4.68 N 8.58 Ni 8.83 (AAS)

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3090 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2941 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 2841 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{Methylether}})$), 625(s, $\delta(\text{ClO}_4)$).

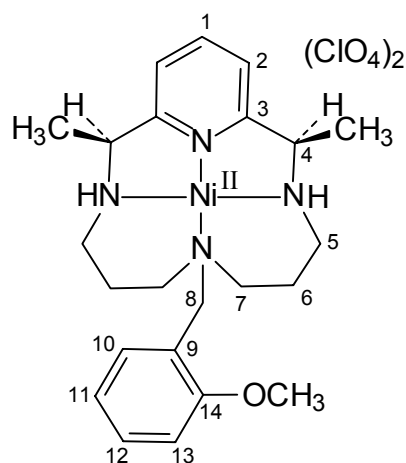
7.5.8 2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-
[11.3.1]HEPTADECA-1(17),2,11,13,15-TRIENNICKEL(II)-DI-PERCHLORAT



Zu einer Lösung von 1.27 g (2.00 mmol) 2,12-Dimethyl-7-(2-methoxy-methylphenyl)-3,7,11,17-tetraaza-bicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),2,11,13,15-penta-ennickel(II)-diperchlorat (**77**) in 55.0 mL auf 65 °C temperiertem Ethanol werden innerhalb von 90 Minuten 0.21 g (5.55 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 60 Minuten bei 60 °C gerührt. Die Lösung wird heiß filtriert und der pH-Wert mit 70proz. Perchlorsäure von 8 auf 2 eingestellt. Zur Vervollständigung der Fällung wurde das Gemisch über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, der Niederschlag abfiltriert, zweimal in Wasser umkristallisiert und über Phosphor(V)oxid im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.55 g (0.86 mmol, 43%) rot-braunes Produkt, bei dem es sich vermutlich um die *meso*-Verbindung von **78** handelt.

Von der oben erhaltenen Mutterlauge wird das Lösungsmittel Ethanol stark eingeeengt, der Rückstand zunächst im Kühlschrank aufbewahrt und der auskristallisierte beige Niederschlag (0.51 g, 0.80 mmol, 40%) als die isomere Verbindung *rac*-**78** charakterisiert.

Charakterisierung des Produktes *meso*-**78**:



meso-**78**

Die Aufnahme vollständig auswertbarer NMR-Spektren mit [D]-Trifluoressigsäure als Lösungsmittel ist entsprechend dem Nickel-haltigen Edukt ebenfalls nicht möglich. Eine Unterscheidung der zu erwartenden *meso*- und *rac*-Isomere ist damit nicht gegeben.

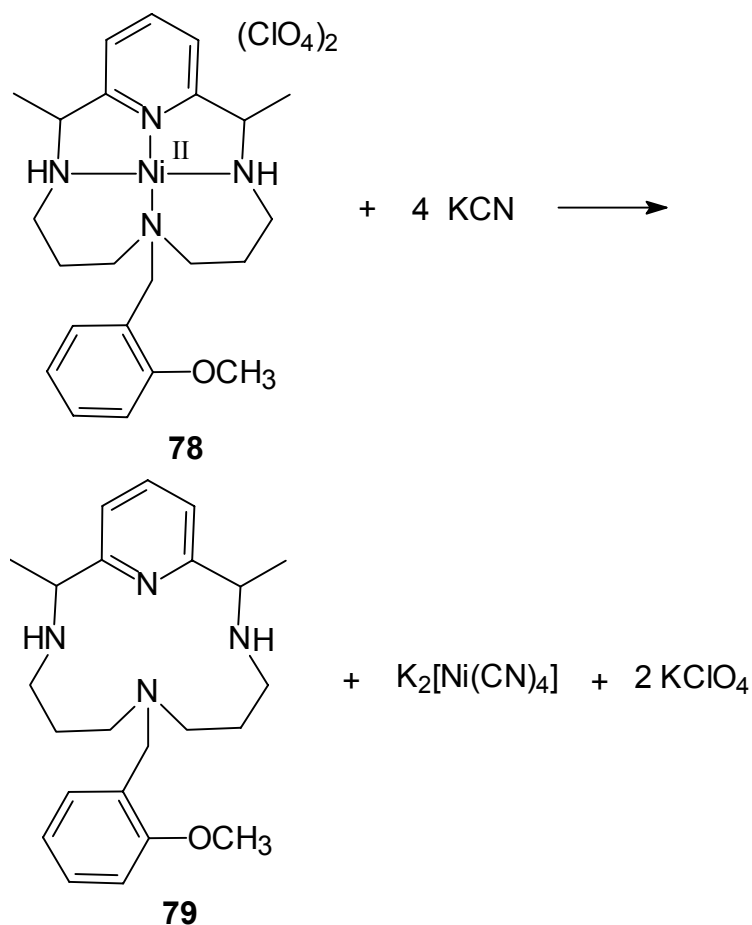
IR (KBr-Gemisch) (*meso*-**78**):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3534 (m, ν (NH)), 3087 (w, ν (CH_{arom.})), 2940 (m, ν (CH_{aliph.})), 2841 (w, ν (CH_{Metylether})), 1602 (m, δ (NH)), 1249 (m, ν (CO_{Arylalkylether})), 1097 (s, ClO₄), 761 (1,2-Disubstitution), 625 (s, δ (ClO₄)).

Elementaranalyse: C₂₃Cl₂H₃₄N₄NiO₉ [639.85] (*meso*-**78**)

ber:	C 43.15	H 5.35	N 8.75	Ni 9.17
gef:	C 43.44	H 5.30	N 8.91	Ni 8.88 (AAS)

7.5.9 2,12-DIMETHYL-7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-
[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN



In 15 mL auf 70 °C erwärmtem Methanol werden 690 mg (1.08 mmol) 2,12-Dimethyl-7-(2-methoxy-methylphenyl)-3,7,11,17-tetra-azabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),2,11,13,15-triennickel(II)-di-perchlorat (**78**) gelöst und 422 mg (6.48 mmol) Kaliumcyanid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei 70 °C gerührt. Nach Einstellen des pH-Wertes 8 mit 2 M Natronlauge wird viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 380 mg braunes Öl erhalten, welches spektroskopisch untersucht wird. Das Öl enthält neben dem metallfreien Makrozyclus noch 30% nickelhaltiges Edukt. Die Reinigung des Produktes durch zusätzliches mehrtägiges Behandeln des Rohproduktes mit weiteren Überschuß an Kaliumcyanid sowie

chromatographische Reinigungsmethoden führten zu einer Abnahme des Eduktanteiles auf 14%.

Charakterisierung des Produktes **79**:

Die Aufnahme auswertbarer NMR-Spektren in $[D_3]$ -Trichlormethan oder $[D]$ -Trifluoressigsäure als Lösungsmittel war aufgrund der nickelhaltigen Verunreinigung nicht möglich.

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3534 (w, $\nu(\text{NH})$), 3066 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}}$)), 2940 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}}$)), 2841 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{Methylether}}$)), 1590 (m, $\delta(\text{NH})$), 1234 (m, $\nu(\text{CO}_{\text{Arylalkylether}}$)), 755 (s, 1,2-Disubstitution), 625 (s, $\delta(\text{ClO})$).

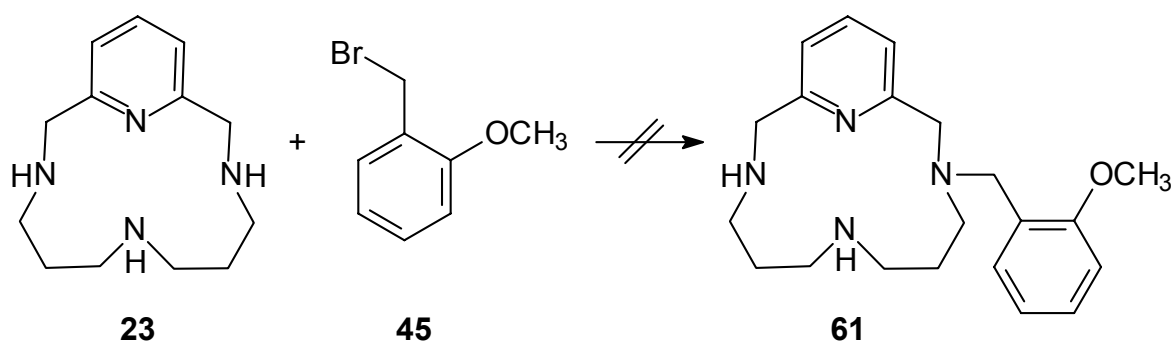
Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$ [382.57]

ber: C 72.21 H 8.96 N 14.65

gef: C 68.04 H 8.41 N 13.51 Ni 1.29 (AAS)

Die Analyse ergibt 86% Produkt und 14% nickelhaltiges Edukt.

7.5.10 3-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien



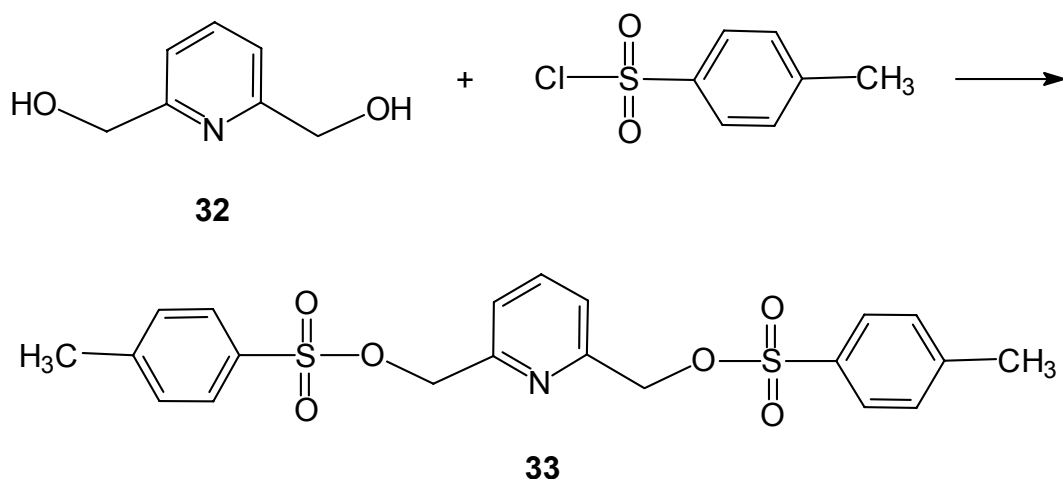
In 15 mL trockenem Toluol werden 527 mg (2.25 mmol) Ligand **23** gelöst und mit 452 mg (2.25 mmol) 2-Methoxybenzylbromid (**45**) sowie 311 mg (2.25 mmol) fein gemörsertem Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt dünnschicht-

chromatografisch über neutralem Aluminiumoxid und Dichlormethan/Methanol (95:5 v/v). Nach 24 Stunden Rühren bei 40 °C wurde der farblose Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der leicht gelbliche Rückstand analytisch untersucht.

Charakterisierung des Produktgemisches:

Die NMR- und massenspektrometrische Analyse ergab ein Produktgemisch aus unsubstituierten, einfach, zweifach und dreifachsubstituierten Liganden. Die genaue Zuordnung der zahlreichen Signale im NMR-Spektrum war nicht möglich.

7.5.11 2,6-BIS[(TOSYLOXY)METHYL]PYRIDIN^[92]

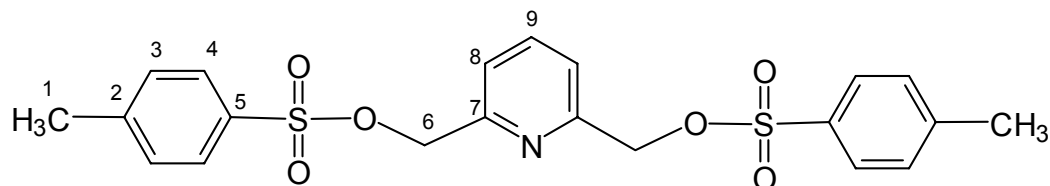


5.00 g (35.9 mmol) 2,6-Pyridindimethanol (**32**) in 30.0 mL trockenem Tetrahydrofuran werden mit 3.25 g (56.2 mmol) gemörsertem Kaliumhydroxid versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Zu diesem Gemisch wird unter Schutzgas langsam 13.7 g (71.8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 26.0 mL getrocknetem Tetrahydrofuran gegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wird 5 Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisation in Ether/Petrolether (1:1 v/v) wird das Produkt **33** in Form von farblosen Nadeln erhalten.

Ausbeute: 8.35 g (18.7 mmol, 52%)

Schmp.: 121 °C

Charakterisierung des Produktes **33**:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 2.44 (s, 6H, 1-H), 5.05 (s, 4H, 6-H), 7.33 (m, 6H, 3-H, 8-H), 7.69 (dd, ³J(9-H, 8-H) = 7.8 Hz, 1H, 9-H), 7.80 (d, ³J(4-H, 3-H) = 8.2 Hz, 4H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

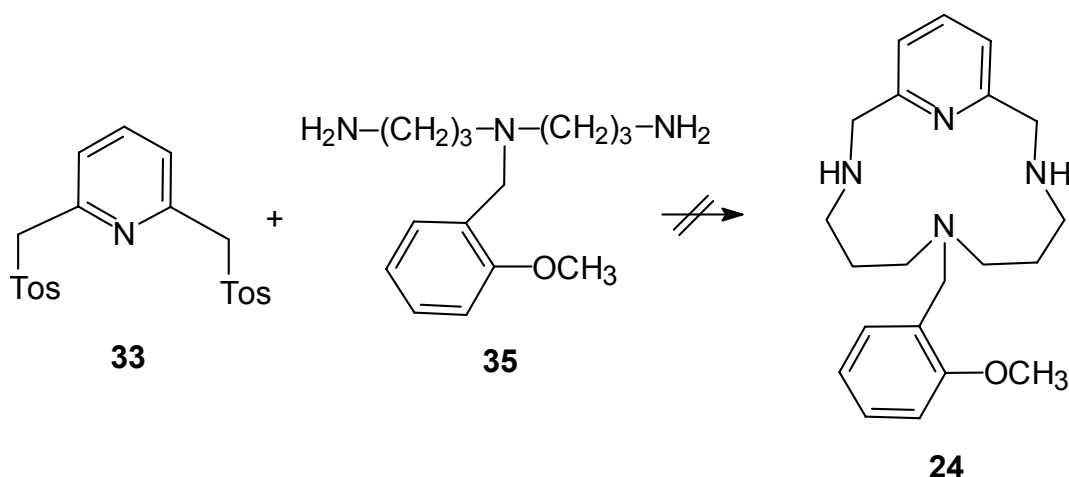
δ [ppm] = 22.09 (C-1), 71.70 (C-6), 121.80 (C-8), 128.47 (C-4), 130.34 (C-3), 133.07 (C-2), 138.31 (C-9), 145.59 (C-5), 153.92 (C-7).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3068 u. 3038 (w, ν (CH_{arom.})), 2995 (w, ν (CH_{aliph.})), 1596 (m, ν (CN)), 1357 u. 1168 (s, ν (SO₂O)).

7.5.12 SYNTHESEVERSUCHE VON 7-(2-METHOXY-METHYLPHENYL)-3,7,11,17-TETRAAZA-BICYCLO[11.3.1]HEPTA-DECA-1(17),13,15-TRIEN OHNE TEMPLAT-ION

Methode 1:



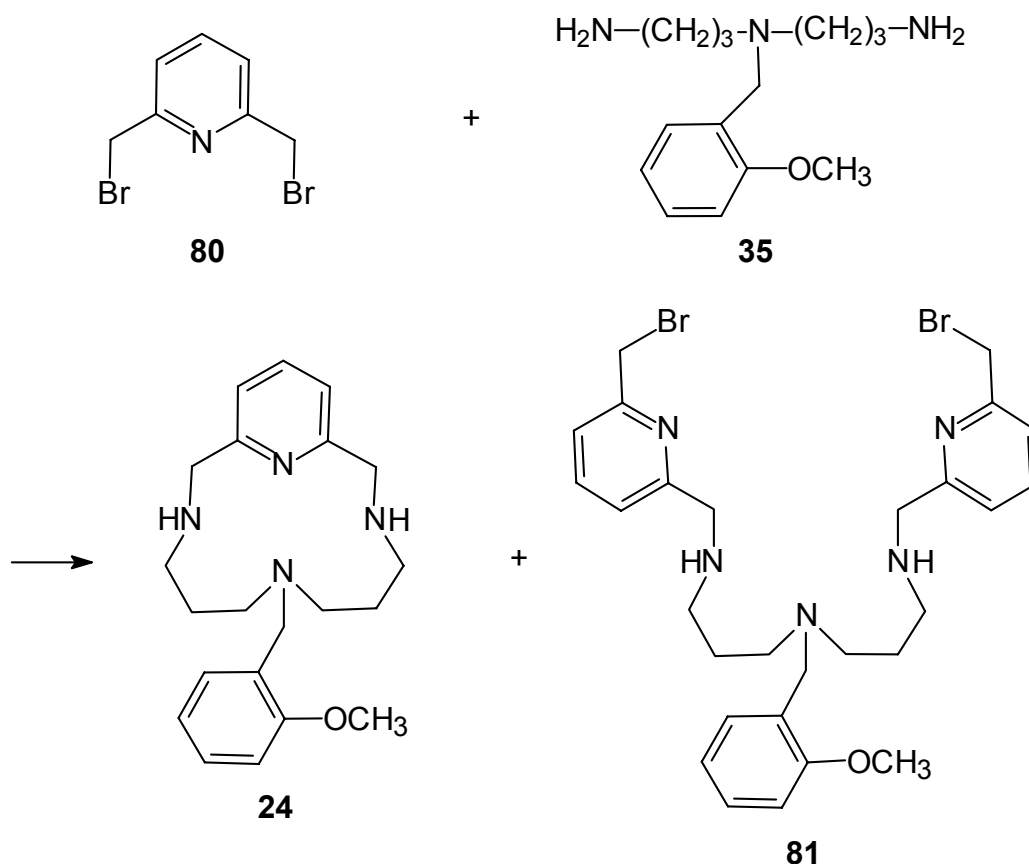
Zur Vermeidung einer möglichen Polymerenbildung wird die [1+1]-Cyclisierung nach dem Verdünnungsprinzip durchgeführt. Dazu werden 0.50 g (2.00 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)-2-methoxybenzylamin (**35**) und 0.90 g (2.00 mmol) 2,6-Bis[(tosyloxy)methyl]pyridin (**33**) in jeweils 60.0 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Dann werden bei Raumtemperatur alle 15 Minuten jeweils 5.0 mL der Lösungen gleichzeitig in ein Reaktionsgefäß getropft, welches bereits 65.0 mL getrocknetes Tetrahydrofuran enthält. Nach vollständiger Zugabe wird weitere 16 Stunden bei 5 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Der unlösliche Niederschlag des nicht umgesetzten Eduktes 2,6-Bis[(tosyloxy)methyl]pyridin (**33**) kann abfiltriert werden und man erhält nach Abziehen des Ethanols das Rohprodukt als orange-gelbes, stark viskoses Öl.

Charakterisierung des Produktgemisches:

Die Auswertung der NMR-, MS- und IR-Spektren weist auf die Bildung von Polymeren hin.

Methode 2:

Die Cyclisierung zum 14-gliedrigen Macrocyclus wird nach Optimierung der Reaktionsbedingungen in Bezug zur Temperatur (Raumtemperatur sowie 50 °C), dem Lösungsmittel (*N,N*-Dimethylformamid und Acetonitril), des Molverhältnisses der Edukte (Einsatz von äquimolaren Mengen sowie Überschuß eines Eduktes) und der Zutropfbedingungen wie folgt durchgeführt:



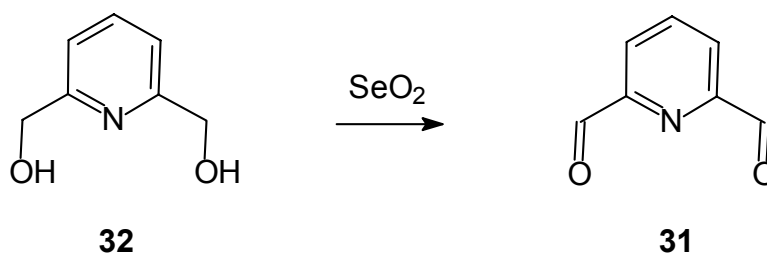
0.68 g (2.71 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)-2-methoxybenzylamin (**35**) werden in 550 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 0.60 g (4.34 mmol) gemörsertem, wasserfreien Kaliumcarbonat versetzt. Eine Lösung von 0.48 g (1.81 mmol) 2,6-(Bisbrommethyl)-pyridin (**80**) wird innerhalb von 8 Stunden bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 20 Stunden gerührt. Nach Abfiltrieren der Kaliumsalze und Einengen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung mittels säulenchromatographischer Trennung. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Tetrahydrofuran/Methanol/Ammoniak (4:1:1 v/v/v). Neutrales Kieselgel wird als

stationäre Phase verwendet. Die Isolierung des reinen Produktes **24** ist jedoch nicht möglich.

Charakterisierung des Produktgemisches **24** und **81**:

Die Auswertung der NMR-, MS- und IR-Spektren bestätigte die Bildung des gewünschten Produktes **24** und die Entstehung des dargestellten Nebenproduktes **81**, sowie geringe polymere Anteile. Die exakte Zuordnung der zahlreichen Signale war bisher nicht möglich.

7.5.13 2,6-PYRIDINDIALDEHYD^[93]

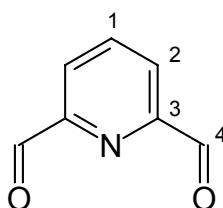


14.3 g (103 mmol) 2,6-Pyridindimethanol (**32**) werden in 225 mL Dioxan gelöst, mit 11.4 g (103 mmol) Selendioxid versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wird das entstandene Selen mittels einer D4-Fritte über Celite abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer der Niederschlag mit Trichlormethan umkristallisiert. Unter Umständen ist ein wiederholtes Filtrieren der noch heißen Lösung sinnvoll. Der auskristallisierte Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und an der Ölpumpe (0.1 hPa) getrocknet. Man erhält das Produkt **31** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 10.3 g (76.0 mmol, 74%)

Schmp.: 115 °C

Charakterisierung des Produktes **31**:



^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 8.05–8.21 (m, 3H, 1-H, 2-H), 10.169–10.173 (d, $^4J(4\text{-H}, 2\text{-H}) = 0.8$ Hz, 2H, 4-H).

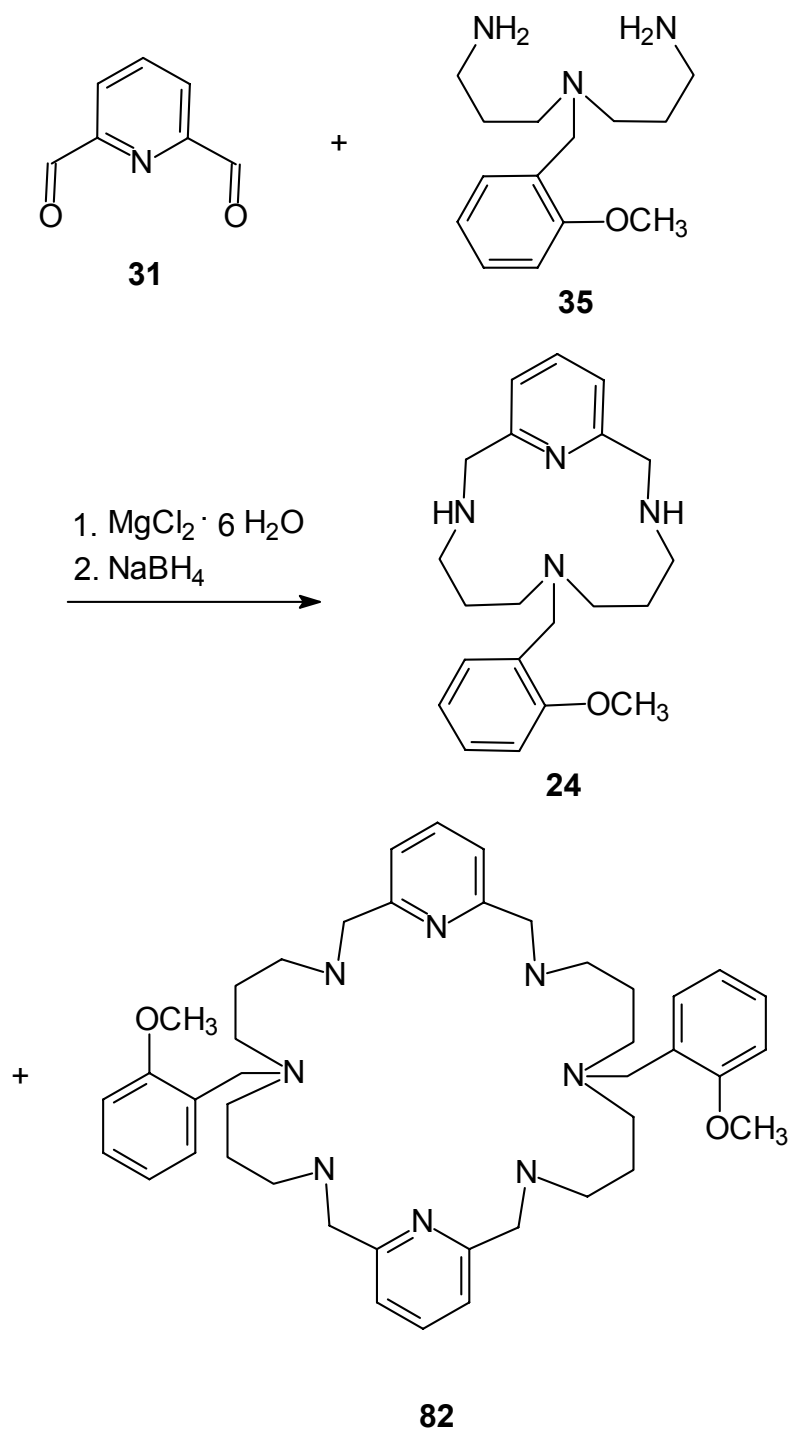
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 125.39 (C-2), 138.46 (C-1), 153.12 (C-3), 192.40 (C-4).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2860 (s, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1722 (s, $\nu(\text{CO})$).

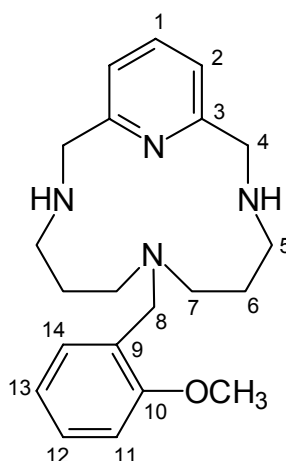
7.5.14 7-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13, 15-TRIEN



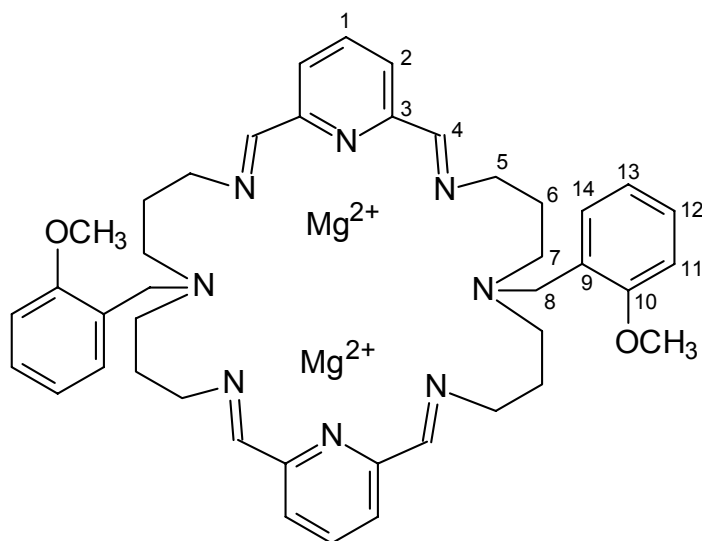
0.54 g (4.00 mmol) 2,6-Pyridindialdehyd werden in 70.0 mL Methanol gelöst und anschließend mit 0.81 g (4.00 mmol) Magnesiumchlorid Hexahydrat versetzt. Unter starkem Rühren werden 1.00 g (4.00 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)-2-methoxy-

benzylamin langsam zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 0.72 g (19.00 mmol) Natriumborhydrid hydriert. Nach weiteren 24 Stunden Reaktionszeit wird das Produkt aus der Reaktionsmischung nach Entfernen des Methanols am Rotationsverdampfer durch Extraktion mit Trichlormethan aus Wasser isoliert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in Form eines dunkelbraunen Öls erhalten. Die Spektrenanalyse zeigt, daß neben dem gewünschten [1+1]-Zyklus **24** ebenfalls der [2+2]-Makrozyklus **82** als Nebenprodukt entstanden ist. HPLC-Untersuchungen mit einer Reverse Phase Kieselgel-C₁₈-Säule mit Methanol/Wasser als mobile Phase (Flow 0.500 mL/min, max. Druck 40.0 MPa) ergaben eine Retentionszeit von 3.6 Minuten für das [1+1]-Produkt. Der Zusatz geringer Mengen Triethylamin als Base zur besseren Trennung von Aminen führte zur Zersetzung des Säulenmaterials. Eine quantitative Trennung und Isolierung des reinen Produktes war mit dieser Methode nicht möglich. Die High-Performance Liquid-Chromatography bot sich im allgemeinen nicht für die Reinigung der Makrozyklen an.

Charakterisierung des Produktgemisches **24** und **82**:



Die Auswertung der NMR- IR- und MS-Spektren bestätigte die Bildung des 14-gliedrigen Produktes, jedoch in weniger als 8% Ausbeute. Als Hauptprodukt wurde der 28-gliedrige Makrozyklus erhalten. Die exakte Zuordnung der zahlreichen Signale war hierfür nicht möglich. Die Untersuchung des Reaktionsgemisches nach der Templat-Reaktion, jedoch vor der Hydrierung mit Natriumborhydrid ergab folgende Spektrenauswertung:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.84 (br m, 8H, 6-H), 2.52 (br m, 8H, 7-H), 3.59 (s, 4H, 8-H), 3.65 (br m, 8H, 5-H), 3.79 u. 3.82 (s, 6H, OCH_3), 6.84-7.88 (m, 14H, 1-H, 2-H, 11-H, 13-H, 14-H), 8.25 u. 8.34 (s, 4H, 4-H).

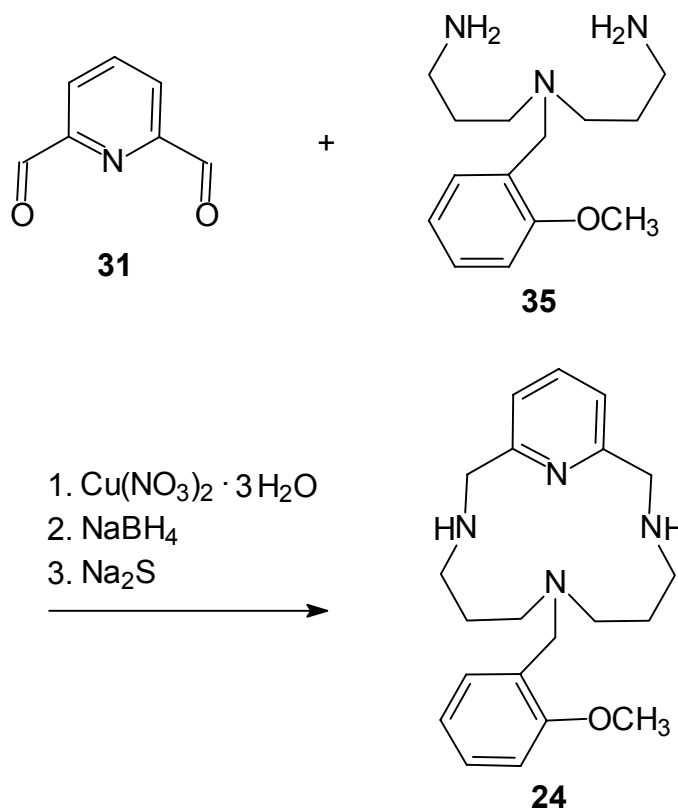
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 28.09 (C-6), 51.38 (C-5), 55.24 (OCH_3), 58.91 (C-7), 59.40 (C-8), 110.12 (C-11), 120.30 (C-13), 121.62 (C-2), 127.57 (C-14), 128.00 (C-9), 129.82 (C-12), 136.64 (C-1), 154.09 (C-3), 157.65 (C-10), 161.81 (C-4).

MS (70 eV):

m/z (%): 700 (10) $[\text{M}^+ - 2\cdot\text{Mg}]$, 350 (30) $[\text{M}^+ - 2\cdot\text{Mg} - \text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}]$.

7.5.15 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECAN-1(17),13,15-TRIEN



Zu einer Lösung von 5.70 g (42.1 mmol) 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) in 90.0 mL Ethanol werden unter Rühren 10.4 g (42.1 mmol) Kupfernitratt-Trihydrat in 90.0 mL Wasser zugegeben. In diese pfahlgrüne Lösung wird unter starkem Rühren tropfenweise innerhalb von 30 Minuten eine Lösung aus 10.6 g (42.1 mmol) *N,N*-Bis(3-aminopropyl)-2-methoxybenzylamin (**35**), in 18.0 mL Ethanol gelöst, zugegeben. Die tiefblaue Lösung wird zunächst 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird im Eis/Kochsalz-Bad abgekühlt und dann innerhalb von 30 Minuten mit 4.00 g (100 mmol) Natriumborhydrid versetzt ($T \leq 5^\circ\text{C}$). Anschließend wird die Kühlung entfernt und zunächst 1 Stunde bei Raumtemperatur, dann 1 Stunde bei 60°C im Wasserbad und danach bis zum nächsten Tag bei Raumtemperatur gerührt.

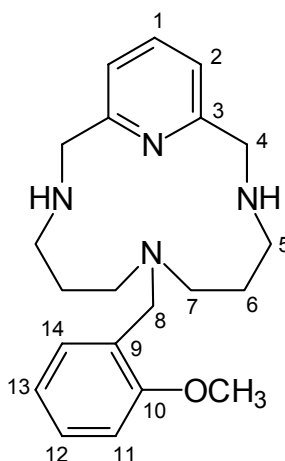
Zur Kupferentfernung erfolgt die Zugabe von 23.1 g (96.0 mmol) Natriumsulfid-Nonahydrat und eine Stunde Rühren bei Raumtemperatur. Nach weiteren 2 Stunden

Rühren bei 60 °C wird das Reaktionsgemisch im Eisbad abgekühlt und mittels einer D4-Fritte über Celite filtriert. Für die anschließende Extraktion mit Dichlormethan aus Wasser muß das in der Lösung vorhandene Ethanol vorher am Rotationsverdampfer vollständig entfernt werden. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird zunächst in Form eines braunen Öls in 62proz. Ausbeute erhalten. Durch Kristallisation aus trockenem Trichlormethan fällt das reine Produkt **24** als farblose Nadeln an.

Ausbeute: 8.65 g (24.4 mmol, 58%)

Schmp.: 269 °C

Charakterisierung des Produktes **24**:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.52 (m, 4H, 6-H), 2.18(t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 6.0$ Hz, 4H, 5-H), 2.30 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 6.0$ Hz, 4H, 7-H), 3.32 (s, 2H, 8-H), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 4H, 4-H), 6.59 (m, 2H, 11-H u. 13-H), 6.80 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.3$ Hz, 2H, 2-H), 6.97 (m, 2H, 12-H u. 14-H), 7.34 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.3$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 27.66 (C-6), 46.22 (C-5), 51.83 (C-8), 52.31 (C-7), 53.48 (C-4), 54.99 (OCH_3), 110.14 (C-11) 120.00 (C-13), 120.46 (C-2), 127.25 (C-9), 127.64 (C-12), 130.45 (C-14), 136.37 (C-1), 157.81 (C-10), 159.41 (C-3).

IR (KBr-Verreibung):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3296 (m, $\nu(\text{NH})$), 3060 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}}$)), 2935 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}}$)), 2835 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{Metylether}}$)), 1590 (m, $\delta(\text{NH})$), 1240 (s, $\nu(\text{CO}_{\text{Arylalkylether}}$)), 753 (s, 1,2-Di-Substitution).

UV (Wasser):

λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 261 nm (3.54), 266 nm (3.53), 276 nm sh (3.24).

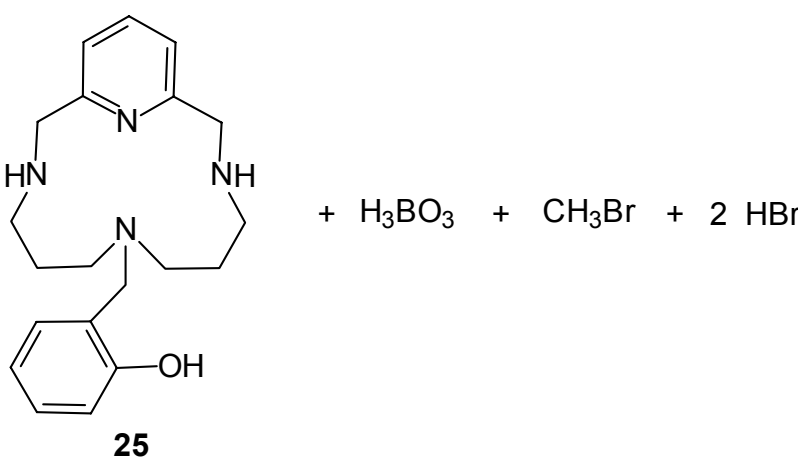
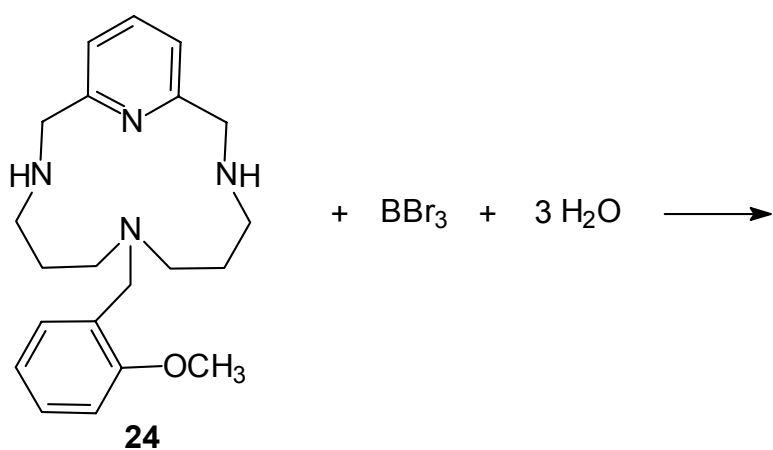
Molmassenfeinbestimmung: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$

m/z [M^+]: ber.: 354.241962

gef.: 354.242928

Abweichung: 2.7 ppm

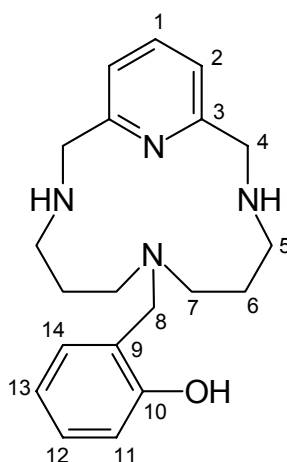
7.6 SYNTHESE VON 7-(2-HYDROXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIEN



844 mg (2.40 mmol) 7-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (**24**) werden in 20.0 mL absolutem Dichlormethan gelöst, im Eis/Kochsalzbad auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit 14.5 mL einer 1 M BBr_3 -Lösung (14.3 mmol BBr_3 in CH_2Cl_2) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und ca. 20 Stunden gerührt. Anschließend wird durch tropfenweise Zugabe von 35.0 mL Wasser hydrolysiert und weitere 2 Stunden gerührt. Eine "Vorextraktion" mit zusätzlich 10.0 mL Dichlormethan im noch sauren pH-Bereich führt zur Abtrennung von Verunreinigungen. Die wäßrige Phase wird dann mit 2.5 M Natronlauge auf einen pH von 10 eingestellt. Die vorerst relativ klare Lösung wird dadurch trüb und beigefarben. Nach viermal Extrahieren mit je 30 mL Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration das Lösungsmittel vollständig entfernt.

Ausbeute: 499 mg (1.45 mmol, 61%)

Charakterisierung des Produktes **25**:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.74 (m, 4H, 6-H), 2.43 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 5.8\text{ Hz}$, 4H, 5-H), 2.48 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 6.8\text{ Hz}$, 4H, 7-H), 3.50 (s, 2H, 8-H), 3.87 (s, 4H, 4-H), 6.59 (m, 1H, 13-H), 6.66 (m, 1H, 11-H), 6.86 (m, 1H, 14-H), 6.98 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.8\text{ Hz}$, 2H, 2-H), 7.01 (m, 1H, 12-H), 7.52 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.8\text{ Hz}$, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 27.12 (C-6), 45.25 (C-5), 51.46 (C-7), 53.37 (C-4), 58.44 (C-8), 115.82 (C-11), 118.90 (C-13), 120.79 (C-2), 122.44 (C-9), 128.41 (C-12), 128.75 (C-14), 136.78 (C-1), 156.93 (C-10), 158.50 (C-3).

IR (HATR):

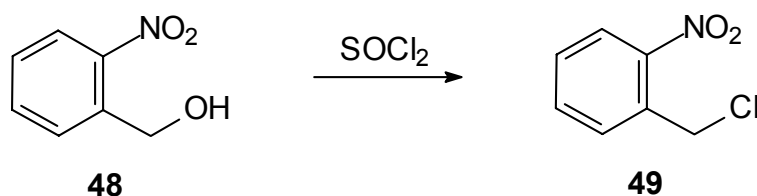
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3280 (*br m*, $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$), 3060 (*w*, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2932 (*m*, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1590 (*m*, $\delta(\text{NH})$).

MS (70 eV):

m/z (%): 341 (75) [$\text{M}^+ + 1$], 247 (21) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}$], 233 (43) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 107 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_4$].

7.7 SYNTHESE VON 3,7,19,25-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.0^{4,9}.0^{13,18}]PENTACOSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAEN UND DESSEN VORSTUFEN

7.7.1 2-NITROBENZYLCHLORID^[94]

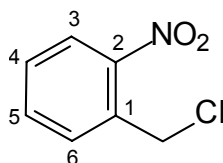


Eine Suspension von 50.0 g (0.326 mol) 2-Nitrobenzylalkohol in 330 mL Toluol und 1.5 mL Pyridin wird mit 60.0 mL (0.82 mol) Thionylchlorid versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei 30 °C und anschließend 12 Stunden unter Rückfluß wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in hochsiedendem Petrolether umkristallisiert. Das Produkt wird in Form hellgelber Kristalle erhalten.

Ausbeute: 42.0 g (0.25 mol, 75%)

Schmp.: 48 °C

Charakterisierung des Produktes **49**:



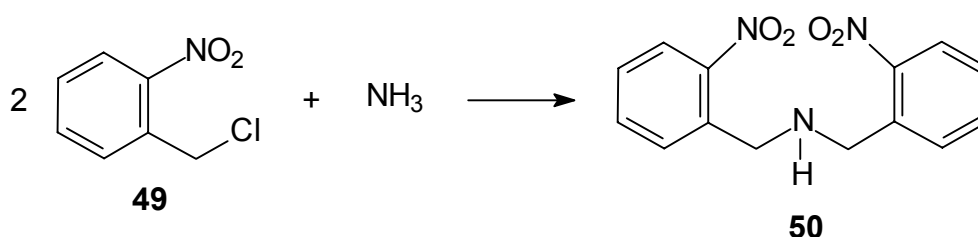
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 4.99 (s, 2H, CH_2), 7.52 (m, 1H, 4-H), 7.67 (m, 2H, 5-H u. 6-H), 8.07 (d, $^3J(3\text{-H}, 4\text{-H}) = 8.2$ Hz, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 42.76 (CH_2), 125.22 (C-3), 129.40 (C-4), 131.54 (C-6), 132.43 (C-1), 133.69 (C-5), 149.46 (C-2).

7.7.2 BIS(2-NITROBENZYL)AMIN



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[95] wird nach Optimierung die Synthese wie folgt durchgeführt:

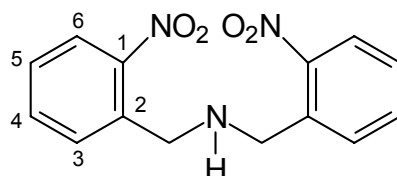
In 100 mL Ethanol werden 10.0 g (58.3 mmol) Nitrobenzylchlorid (**49**) gelöst und unter Eiskühlung eine möglichst äquimolare Menge gasförmiger Ammoniak eingeleitet. Der verschlossene Reaktionskolben wird ca. 6 Tage bei Raumtemperatur ungestört stengelassen. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und nach Aufnehmen in Trichlormethan vom unlöslichen Nebenprodukt Ammoniumchlorid befreit. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt in 71proz. Ausbeute in Form gelber, glänzender Kristalle. Die Ausbeute kann durch weitere Behandlung des Filtrats auf mindestens 92% erhöht werden. Dazu wird weiterer Ammoniak zugegeben, wenn sich in der Mutterlauge noch das Edukt

Nitrobenzylchlorid befindet. Zusatz von Nitrobenzylchlorid (**49**) erfolgt, wenn lediglich die Produktvorstufe Nitrobenzylamin vorhanden ist.

Ausbeute: 12.2 g (53.6 mmol, 92%)

Schmp.: 100 °C

Charakterisierung des Produktes **50**:



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.98 (s, 1H, NH), 4.08 (s, 4H, CH_2), 7.41-7.46 (m, 2H, 5-H), 7.59-7.62 (m, 4H, 3-H u. 4-H), 7.93-7.97 (m, 2H, 6-H).

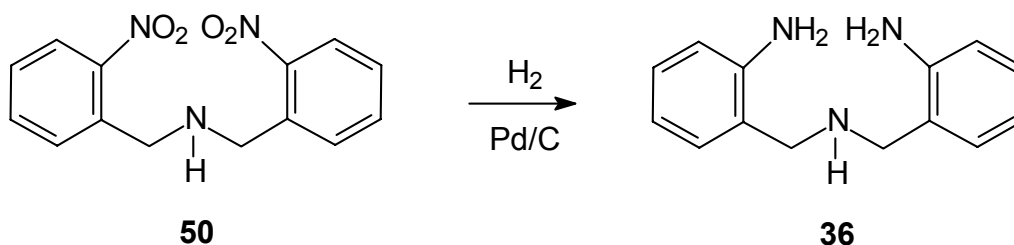
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 49.77 (CH_2), 124.60 (C-6), 124.62 (C-5), 128.45 (C-3), 131.74 (C-4), 133.24 (C-2), 134.43 (C-1).

MS (70 eV):

m/z (%): 288 (2) [$\text{M}^+ + 1$], 136 (60) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$].

7.7.3 BIS(2-AMINONITROBENZYL)AMIN^[96]

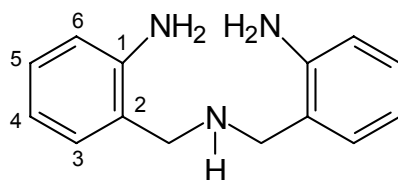


1.25 g (4.40 mmol) Di-*o*-nitrobenzylamin (**50**) werden in 40.0 mL Methanol gelöst und im Glaseinsatz des Autoklaven mit 3.0 mL 20proz. methanolischem Chlorwasserstoff sowie 10.0 mg Palladium auf Aktivkohle (10proz.) versetzt. Die

Hydrierung wird bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre von 8 bar durchgeführt. Der zu Beginn der Reaktion relativ schnell abfallende Druck wird stetig korrigiert, bis er nach wenigen Stunden konstant bleibt. Nach der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 10 mL Wasser aufgenommen und mit 2 M Natronlauge der pH-Wert 10 eingestellt. Anschließend wird dreimal mit Trichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **36** wird als farbloser, viskoser Rückstand erhalten.

Ausbeute: 0.78 g (3.4 mmol, 78%)

Charakterisierung des Produktes **36**:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

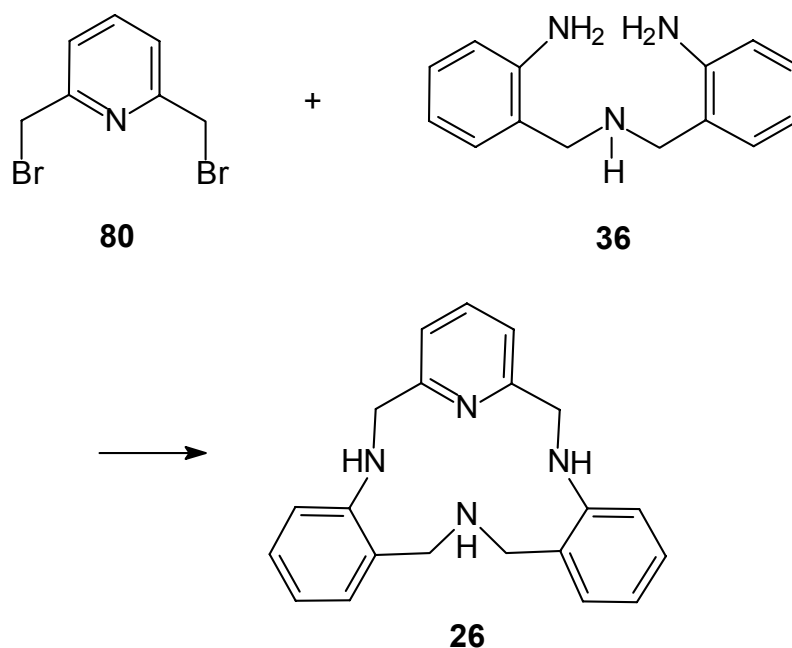
δ [ppm] = 3.80 (s, 4H, CH_2), 6.67 (m, 4H, 4-H u. 6-H), 7.14 (m, 4H, 3-H u. 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 46.73 (CH_2), 115.90 (C-2), 116.3 (C-6), 116.5 (C-4), 130.15 (C-5), 132.54 (C-3), 148.20 (C-1).

7.7.4 3,7,19,2-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.0^{4,9}.0^{13,18}]PENTA-COSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAEN

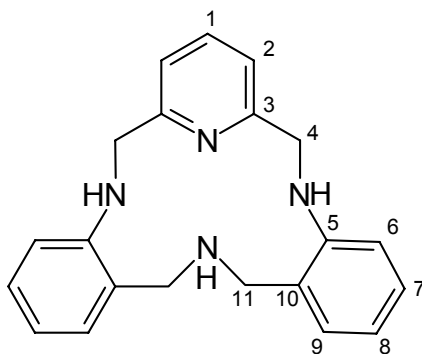
7.7.4.1 „Nicht-Templat-Reaktion“ unter Verdünnungsbedingungen



30.0 mg (0.12 mmol) Di-2-aminodibenzylamin (**36**) werden in 50 mL Dimethylformamid gelöst und mit 27.0 mg wasserfreiem, gemörsertem Kaliumcarbonat versetzt. Innerhalb von 4 Stunden werden in diese Reaktionslösung 30.0 mg (0.11 mmol) 2,6-Bisbrommethylpyridin (**80**), in 50 mL Dimethylformamid gelöst, zugetropft. Anschließend wird weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

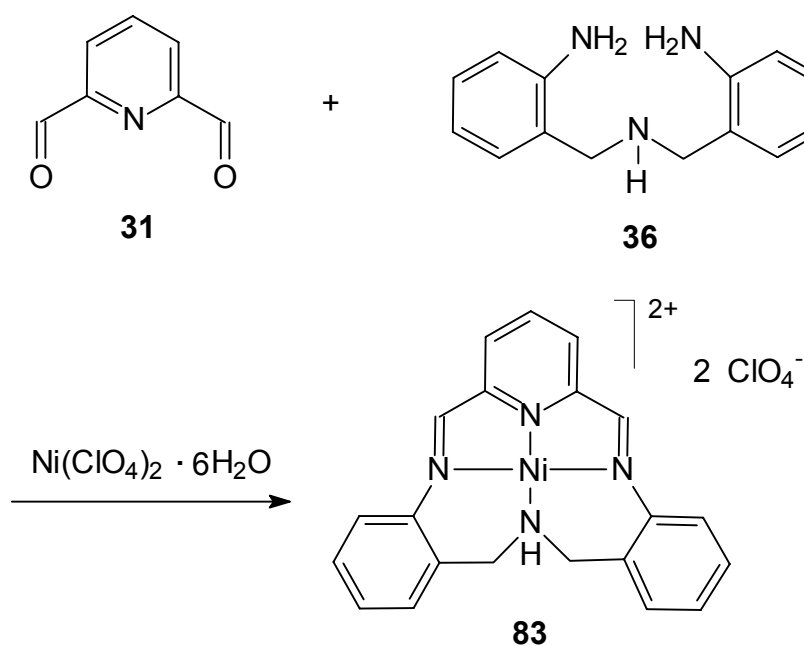
Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Ethanol aufgenommen. Unlösliche Kaliumsalze werden abfiltriert und die Bestandteile der Reaktionsmischung charakterisiert.

Charakterisierung des Produktes **26**:



Die NMR- MS- und IR-Spektren zeigen neben den charakteristischen Produktsignalen von **26** Hinweise auf Polymerenbildung.

7.7.4.2 Nickel-vermittelte Templat-Reaktion

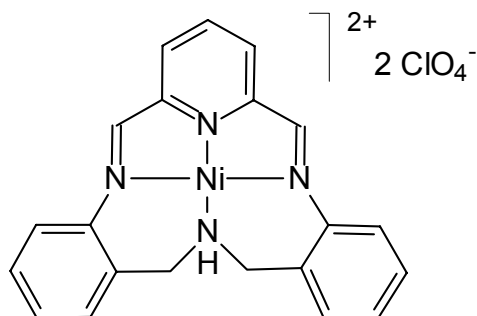


Eine Lösung von 1.35 g (10.0 mmol) 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) in 20.0 mL Ethanol wird in eine Lösung von 3.66 g (10.0 mmol) Nickel(II)-perchlorat-Hexahydrat in 30.0 mL Wasser gegeben. Nach Erhitzen auf 65 °C erfolgt die Zugabe von 2.27 g (10.0 mmol) Di-2-aminodibenzylamin (**36**). Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden bei 65 °C gerührt und anschließend das Reaktionsvolumen am Rotationsverdampfer

reduziert. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **83** wird als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.86 g (4.90 mmol, 49%)

Charakterisierung des Produktes **83**:



IR (KBr-Gemisch):

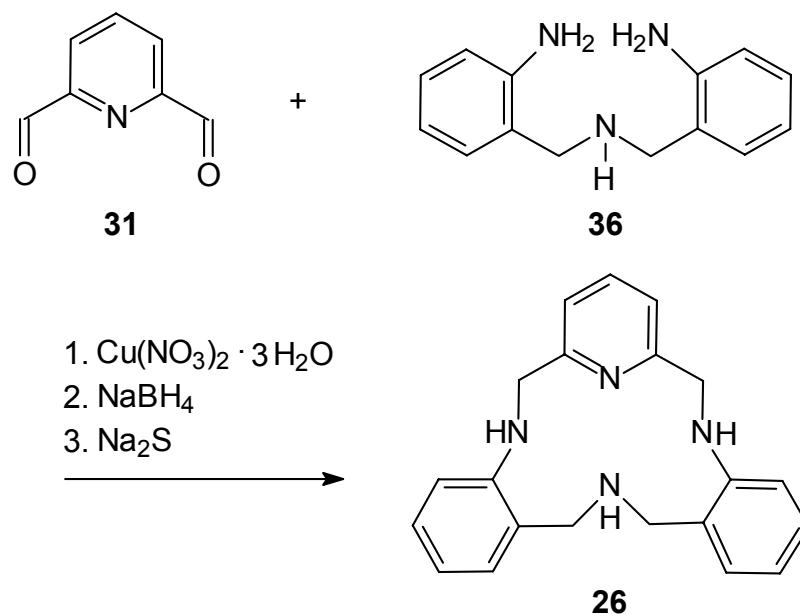
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3503 (m, $\nu(\text{NH})$), 3089 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2978 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1601 (m, $\delta(\text{NH})$), 1093 (s, ClO_4), 763 (1,2-Disubstitution), 624 (s, $\delta(\text{ClO})$).

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{Cl}_2\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NiO}_8$ [583.99]

ber.: C 43.19 H 3.11 N 9.59 Ni 10.05

gef.: C 43.44 H 3.39 N 9.84 Ni 9.82 (AAS)

7.7.4.3 Kupfer-vermittelte Templat-Reaktion



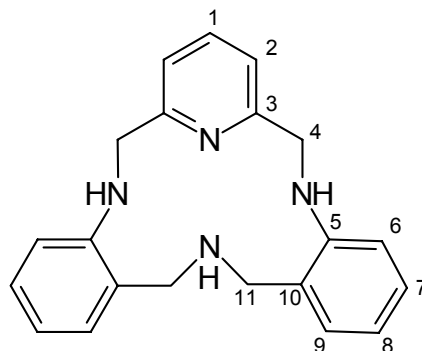
Zu einer Lösung von 0.91 g (6.70 mmol) 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) in 20.0 mL Ethanol werden unter Rühren 1.62 g (6.70 mmol) Kupfer(II)nitrat-Trihydrat in 20.0 mL Wasser zugegeben. In diese pfahlgrüne Lösung wird unter starkem Rühren tropfenweise innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 1.52 g (6.70 mmol) Bis(2-aminonitrobenzyl)amin (**36**), in 4.0 mL Ethanol gelöst, zugegeben. Die tiefgrüne Lösung wird zunächst 2.5 Stunden unter Rückfluß erwärmt, anschließend im Eisbad abgekühlt und dann innerhalb von 30 Minuten mit 0.66 g (17.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt ($T \leq 5^\circ\text{C}$). Die Kühlung wird nach 30 Minuten entfernt und mindestens zwei Stunden bei Raumtemperatur, dann eine Stunde bei 60°C im Wasserbad und danach bis zum nächsten Tag bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Kupferentfernung erfolgt die Zugabe von 3.66 g (15.2 mmol) Natriumsulfid-Nonahydrat und eine Stunde Rühren bei Raumtemperatur. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei 60°C wird das Reaktionsgemisch im Eisbad abgekühlt und durch eine D4-Fritte mit Celite filtriert. Der abgetrennte Feststoff enthält neben Kupfer(II)sulfid das Rohprodukt 3,7,19,2-Tetraazatetracyclo[19.3.1.0^{4,9}.0^{13,18}]penta-cosa-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-nonaen. Der gesamte Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen, einige Minuten gerührt und unlösliche Rückstände durch Filtration abgetrennt. Aufgrund der relativ geringen Löslichkeit des Produktes erhöht ein wiederholtes Lösen die Ausbeute. Nach Entfernen des Lösungsmittels am

Rotationsverdampfer und Umkristallisation in Dichlormethan erhält man das Produkt **26** als hellbeigen Feststoff.

Ausbeute: 1.63 g (5.43 mmol, 81%)

Charakterisierung des Produktes **26**:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO):

δ [ppm] = 2.24 (t, $^3J(\text{NH}, 11\text{-H}) = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.74 (d, $^3J(11\text{-H}, \text{NH}) = 6.3$ Hz, 4H, 11-H), 4.34 (d, $^3J(4\text{-H}, \text{NH}) = 4.4$ Hz, 4H, 4-H), 6.57 (dd, $^3J(8\text{-H}, 7\text{-H}) = 7.3$ Hz, $^3J(8\text{-H}, 9\text{-H}) = 7.3$ Hz, 2H, 8-H), 6.60 (d, $^3J(6\text{-H}, 7\text{-H}) = 7.9$ Hz, 2H, 6-H), 7.11 (m, 6H, 7-H, 9-H u. NH), 7.37 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.82 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO):

δ [ppm] = 46.37 (C-4), 54.16 (C-11), 109.86 (C-6), 115.88 (C-8), 120.20 (C-2), 124.32 (C-10), 128.56 (C-7), 130.44 (C-9), 137.54 (C-1), 147.91 (C-5), 155.45 (C-3).

IR (KBr-Verreibung):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3298 (s, $\nu(\text{NH})$), 3042 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2843 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 1606 (m, $\delta(\text{NH})$), 751 (s, 1,2-Disubstitution).

UV (Dichlormethan):

λ_{max} (lg ϵ) = 297 nm (3.92), 251 nm (4.37).

MS (70 eV):

m/z (%): 330 (66) $[\text{M}^+]$, 209 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2]$.

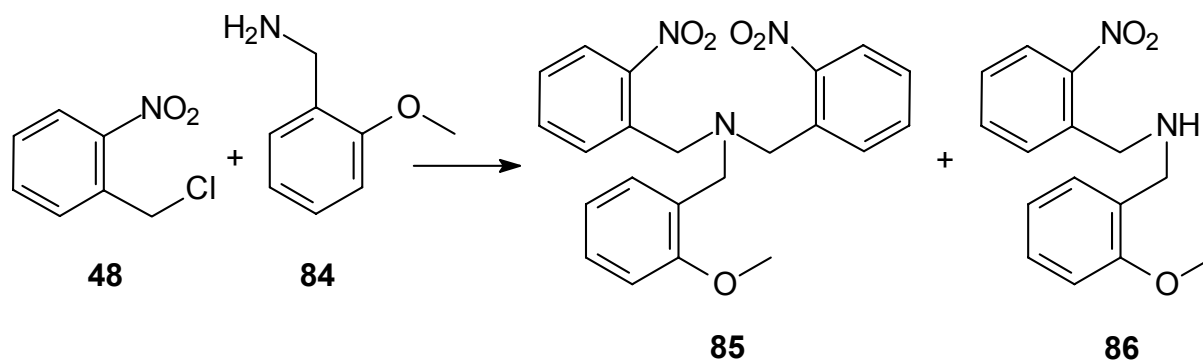
Molmassenfeinbestimmung: $C_{21}H_{22}N_4$

m/z [M^+]: ber.: 330.184447

gef.: 330.186833

Abweichung: -7.2 ppm

7.7.5 Di(2-NITROBENZYL)-2-METHOXYBENZYLAMIN

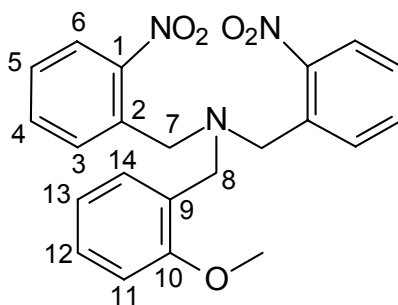


Es werden 1.72 g (10.0 mmol) 2-Nitrobenzylchlorid (**48**) mit 0.55 g (4.00 mmol) 2-Methoxybenzylamin (**84**) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 6 Stunden auf 50 °C erwärmt. Nach Zugabe von Toluol können unvollständig abreagiertes Edukt 2-Methoxybenzylamin (**84**) sowie nicht vollständig umgesetztes Nebenprodukt 2-Methoxybenzyl-(2-nitrobenzyl)amin (**86**) abfiltriert und einer weiteren Umsetzung unterzogen werden. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird nicht umgesetztes Edukt 2-Nitrobenzylchlorid (**48**) durch Waschen des Rückstandes mit Aceton entfernt. Das Produkt **85** erhält man in Form gelber Kristalle.

Ausbeute: 1.32 g (3.20 mmol, 81%)

Charakterisierung der Produkte:

Di(2-nitrobenzyl)-2-methoxybenzylamin (**85**):



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 3.64 (s, 2H, 8-H), 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 4H, 7-H), 6.77 (d, ³J(11-H, 12-H) = 8.2 Hz, 1H, 11-H), 6.89 (ddd, ³J(13-H, 12-H) = 7.4 Hz, ³J(13-H,14-H) = 7.4 Hz, ⁴J(13-H,11-H) = 1.0 Hz, 1H, 13-H), 7.19 (m, 2H, 12-H, 14-H), 7.32 (ddd, ³J(4-H, 5-H) = 8.15 Hz, ³J(4-H, 3-H) = 7.4 Hz, ⁴J(4-H, 6-H) = 1.2 Hz, 2H, 4-H), 7.50 (ddd, ³J(5-H, 6-H) = 7.8 Hz, ³J(5-H, 4-H) = 7.6 Hz, ⁴J(5-H, 3-H) = 1.4 Hz, 2H, 5-H), 7.71 (dd, ³J(3-H, 4-H) = 7.8 Hz, 2H, 3-H), 7.79 (dd, ³J(6-H, 5 -H) = 8.2 Hz, ⁴J(6-H, 4-H) = 1.2 Hz, 2H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 53.10 (C-8), 54.97 (CH₃), 55.31 (C-7), 110.28 (C-11), 120.22 (C-13), 124.23 (C-6), 125.14 (C-9), 127.55 (C-4), 128.67 (C-14), 130.71 (C-3), 131.54 (C-12), 132.64 (C-5), 134.85 (C-2), 149.46 (C-1), 157.99 (C-10).

MS (70 eV)

m/z (%): 407 (1) [M⁺], 286 (28) [M⁺ - C₈H₉O], 121 (100) [C₈H₉O].

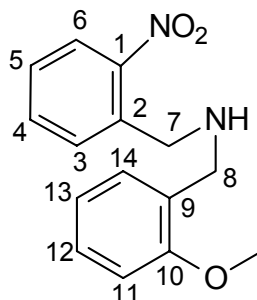
Molmassenfeinbestimmung: C₂₂H₂₁N₃O₅

m/z [M⁺]: ber.: 407.148121

gef.: 407.151793

Abweichung: 9.0 ppm

Nebenprodukt 2-Methoxybenzyl-(2-nitrobenzyl)amin (**86**):



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.15 (s, 1H, NH), 3.78 (s, 2H, 8-H), 3.81 (s, 3H, CH_3), 4.01 (s, 2H, 7-H), 6.84 (dd, $^3J(11\text{-H}, 12\text{-H}) = 8.5$ Hz, $^4J(11\text{-H}, 13\text{-H}) = 0.9$ Hz, 1H, 11-H), 6.89 (ddd, $^3J(13\text{-H}, 12\text{-H}) = 7.5$ Hz, $^3J(13\text{-H}, 14\text{-H}) = 7.5$ Hz, $^4J(13\text{-H}, 11\text{-H}) = 0.9$ Hz, 1H, 13-H), 7.22 (m, 2H, 12-H, 14-H), 7.37 (ddd, $^3J(4\text{-H}, 5\text{-H}) = 7.7$ Hz, $^3J(4\text{-H}, 3\text{-H}) = 7.5$ Hz, $^4J(4\text{-H}, 6\text{-H}) = 1.3$ Hz, 1H, 4-H), 7.55 (ddd, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 8.0$ Hz, $^3J(5\text{-H}, 4\text{-H}) = 7.7$ Hz, $^4J(5\text{-H}, 3\text{-H}) = 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.66 (dd, $^3J(3\text{-H}, 4\text{-H}) = 7.5$ Hz, $^4J(3\text{-H}, 5\text{-H}) = 1.0$ Hz, 1H, 3-H), 7.91 (dd, $^3J(6\text{-H}, 5\text{-H}) = 8.0$ Hz, $^4J(6\text{-H}, 4\text{-H}) = 1.3$ Hz, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 49.07 (C-8), 50.15 (C-7), 55.17 (CH_3), 110.22 (C-11), 120.40 (C-13), 124.62 (C-6), 127.73 (C-1), 127.73 (C-4), 127.92 (C-9), 128.38 (C-14), 129.82 (C-12), 131.23 (C-3), 133.05 (C-5), 135.98 (C-2), 149.13 (C-1), 157.65 (C-10).

MS (70 eV):

m/z (%): 271 (5) [$\text{M}^+ - 1$], 151 (10) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$], 136 (15) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$], 121 (100) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$].

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [272.31]

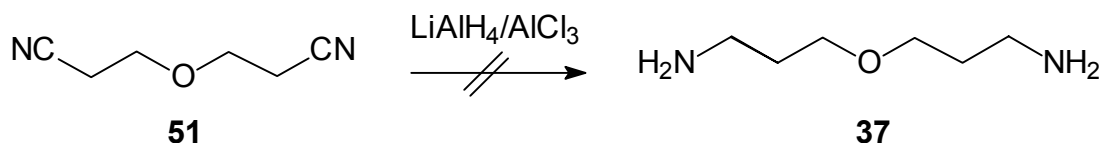
ber.: C 66.16 H 5.92 N 10.29

gef.: C 65.89 H 5.81 N 10.25

7.8 SYNTHESE VON 7-OXA-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN

7.8.1 3,3'-OXYDIPROPIOAMIN^[97]

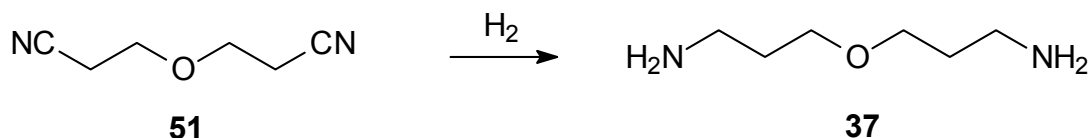
Methode 1:



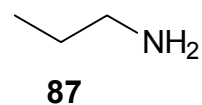
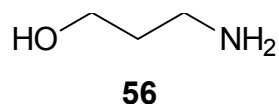
Unter Schutzgasatmosphäre werden 22.1 g (0.17 mol) Aluminiumchlorid in 200 mL trockenem Diethylether zu einer Suspension von 6.30 g (0.17 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 330 mL trockenem Diethylether gegeben. Innerhalb von zwei Stunden wird hierzu eine Lösung von 8.57 g (0.07 mol) 3,3'-Oxydipropionitril (**51**) getropft und das Reaktionsgemisch anschließend 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit 300 mL 30proz. Kaliumhydroxidlösung versetzt, so daß die gelbe etherische Phase dekantiert werden kann. Der verbleibende Rückstand wird fünfmal mit jeweils 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es werden lediglich 500 mg Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Aufgrund der geringen Ausbeute wird angenommen, daß das Produkt aus der wäßrigen Phase, die gallertige, wasserhaltige Aluminiumoxide enthält, nicht extrahiert werden konnte. Da es im extrem basischen Bereich zur Wiederauflösung von evtl. ausgefallenen Oxiden in Form von Aluminiumtetrahydroxid-Anionen kommt, wird wiederholt mit 30proz. Kaliumhydroxid-Lösung behandelt. Eine erfolgreiche Extraktion mit Diethylether kann jedoch abermals nicht durchgeführt werden.

Methode 2:



Nebenprodukte:



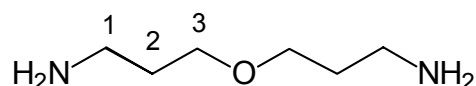
Es werden in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[97] 8.69 g (0.07 mol) Bis-(β-cyanoethyl)-ether (**51**) in 34.0 mL Methanol, welches 9.57 g (0.57 mol) wasserfreies Ammoniak enthält, gelöst. Anschließend werden 1.0 g Raney-Nickel dazugegeben und im Autoklaven bei 100 °C mit einem Wasserstoffdruck von 10 bar (statt der in der Literatur angegebenen 1500 lb. per sq. in. = 103 bar) hydriert, bis kein weiterer Druckabfall (3 Tage) zu beobachten ist. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Methanol sowie der überwiegende Teil des Nebenproduktes Propylamin (**87**) (Sdp.: 47 °C) abdestilliert. Durch fraktionierte Destillation im Unterdruck kann das Produkt von hochsiedenden Nebenprodukten getrennt werden. Eine destillative Reinigung ist aufgrund der ähnlichen Siedepunkte von 3-Amino-1-propanol (**56**) (Sdp.: 184-187 °C^[98]) und dem Produkt **37** (130-140 °C (3 mmHg)^[99], 72-76 °C (3 mmHg)^[100])ⁿ⁾ jedoch nicht möglich.

1. Fraktion: 56–60 °C (Ölpumpenvakuum) 2.66 g Gemisch aus 3-Amino-1-propanol/3,3'-Oxydipropioamin 4.3:1
2. Fraktion: 65–75 °C (Ölpumpenvakuum) 1.61 g Gemisch aus 3-Amino-1-propanol/3,3'-Oxydipropioamin 1.5:1
3. Fraktion: 100–140 °C (Ölpumpenvakuum) 1.53 g Gemisch aus 3-Amino-1-propanol/3,3'-Oxydipropioamin 1:2.5

ⁿ⁾ In der Literatur sind deutlich unterschiedliche Angaben bezüglich der Siedetemperatur zu finden.

Reinigungsversuche:

Aufgrund der ähnlichen Siedepunkte ist eine destillative Trennung auch bei Verwendung einer Vigreux-Kolonnen nicht möglich. Die chromatographische Reinigung (neutrales Aluminiumoxid) führt ebenfalls nicht zum Erfolg. Die Isolation des Produktes durch Alkalisieren des Eduktgemisches zur Alkoholatbildung und anschließenden Extraktion mit Diethylether ist nicht möglich.

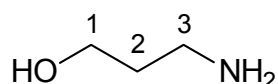
Charakterisierung des Produktes **37**:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.65 (m, 8H, 2-H, NH_2), 2.76 (t, 4H, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.2$ Hz, 1-H), 3.46 (t, 4H, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.7$ Hz, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 33.57 (C-2), 39.71 (C-1), 69.12 (C-3).

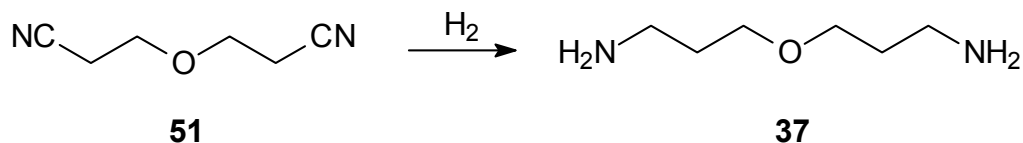
Charakterisierung des nicht abtrennbaren Nebenproduktes **56**:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.65 (m, 4H, 2-H u. NH_2), 2.91 (t, 2H, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.0$ Hz, 1-H), 3.75 (t, 2H, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.0$ Hz, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 34.20 (C-2), 41.25 (C-3), 63.00 (C-1).

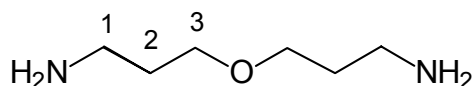
Methode 3:

Nach Optimieren der Reaktionsbedingungen kann das Produkt ohne die in Methode 2 aufgetretenen, teilweise nicht abtrennbaren Nebenprodukte wie folgt hergestellt werden:

Es werden 2.06 g (16.6 mmol) Bis-(β-cyanoethyl)-ether (**51**) in 40.0 mL Methanol, welches 5.20 g (0.31 mol) wasserfreies Ammoniak enthält, gelöst. Anschließend werden 3.30 g Raney-Nickel dazugegeben und im Autoklaven mit einem Wasserstoffdruck von 8 bar hydriert, bis kein weiterer Druckabfall zu beobachten ist (max. 10 Stunden). Dazu ist ein mehrmaliges Aufpressen von Wasserstoff erforderlich. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert und das Methanol abdestilliert. Man erhält das Produkt **37** als farblose viskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 2.0 g (15.1 mmol, 91%).

Charakterisierung des Produktes **37**:



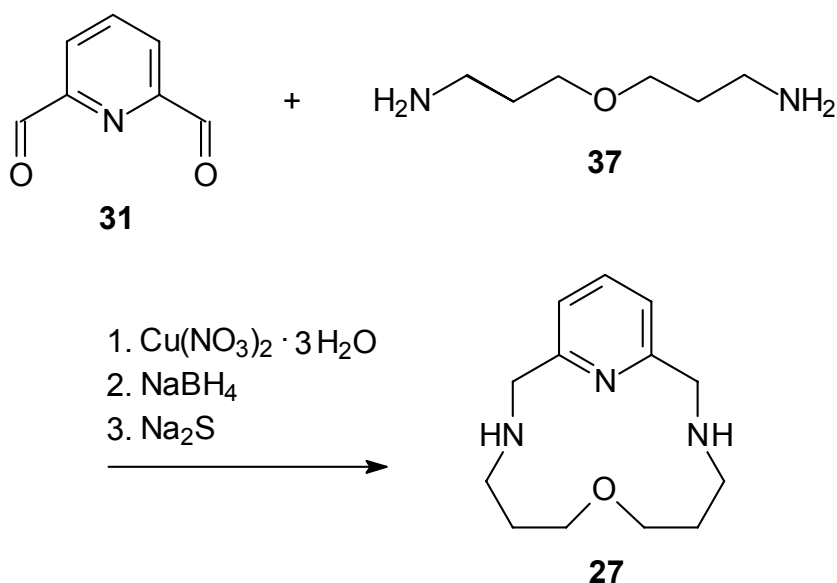
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD):

δ [ppm] = 1.66 (m, 4H, 2-H), 2.66 (t, ³J(1-H, 2-H) = 6.6 Hz, 4H, 1-H), 3.44 (t, ³J(3-H, 2-H) = 6.1 Hz, 4H, 3-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD):

δ [ppm] = 33.77 (C-2), 40.11 (C-1), 70.13 (C-3).

7.8.2 7-OXA-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADCA-1(17),13,15-TRIEN



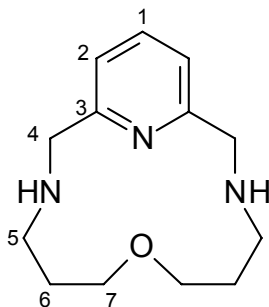
Zu einer Lösung von 3.25 g (24.0 mmol) 2,6-Pyridindialdehyd (**31**) in 65.0 mL Ethanol werden unter Rühren 5.80 g (24.0 mmol) Kupfer(II)nitrat-Trihydrat in 65.0 mL Wasser zugegeben. In diese pfahlgrüne Lösung wird unter starkem Rühren tropfenweise innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 3.24 g (24.5 mmol) 3,3'-Oxydipropioamin (**37**), in 10.0 mL Ethanol gelöst, zugegeben. Die tiefblau gefärbte Lösung wird zunächst 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt, anschließend im Eisbad abgekühlt und portionsweise mit 2.30 g (60.4 mmol) Natriumborhydrid versetzt ($T \leq 5^\circ\text{C}$). Die Kühlung wird nach 30 Minuten entfernt und zwei Stunden bei Raumtemperatur, dann eine Stunde bei 60°C und danach bis zum nächsten Tag wieder bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Kupferentfernung erfolgt die Zugabe von 14.4 g (60.0 mmol) Natriumsulfid-Nonahydrat. Nach einer Stunde Rühren bei 60°C wird das Reaktionsgemisch im Eisbad abgekühlt und das ausgefallene Kupfer(II)sulfid über eine D4-Fritte mit Celite filtriert. Der Niederschlag wird mit Ethanol gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Ethanol vollständig befreit. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtrieren das Lösungsmittel wieder entfernt. Das noch bräunlich gefärbte Rohprodukt wird chromatographisch über neutralem

Aluminiumoxid mit Chloroform als Lösungsmittel gereinigt. Das reine Produkt **27** fällt als farbloser Feststoff an.

Ausbeute: 3.16 g (13.4 mmol, 56%).

Charakterisierung des Produktes **27**:



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.82 (m, 4H, 6-H), 2.59 (t, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 5.5$ Hz, 4H, 5-H), 3.54 (t, $^3J(7\text{-H}, 6\text{-H}) = 5.5$ Hz, 4H, 7-H), 3.70 (s, 2H, NH), 3.89 (s, 4H, 4-H), 6.99 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 7.52 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.6$ Hz, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 29.28 (C-6), 45.39 (C-5), 53.91 (C-7), 68.34 (C-4), 120.81 (C-2), 136.72 (C-1), 158.53 (C-3).

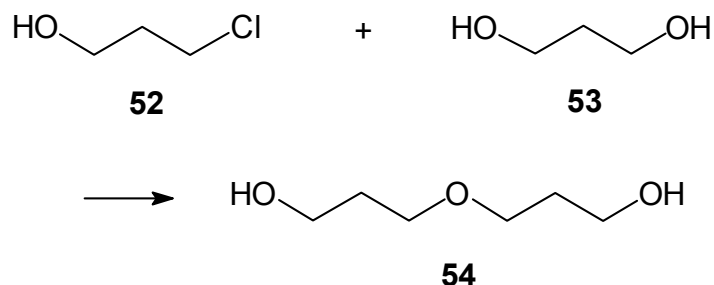
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ [235.34]

ber.: C 66.35 H 8.99 N 17.86

gef.: C 66.05 H 9.17 N 17.61

7.9 SYNTHESE VON 3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN

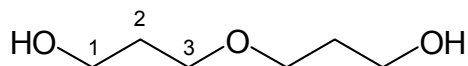
7.9.1 4-OXA-1,7-HEPTANDIOL^[101]



Unter starkem Rühren werden 38.1 g (0.50 mol) 1,3-Propandiol (**53**) und 61.1 g (0.50 mol) Kalium-*tert.*-butanolat in 250 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Erwärmen auf 55 °C werden tropfenweise 47.3 g (0.50 mol) 3-Chlor-1-propanol (**52**) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 Stunden bei 55 °C und anschließend weitere 24 Stunden unter Rückfluß gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der orange-gelbe, ölige Rückstand mit Wasser und Trichlormethan extrahiert. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das gelbe Öl im Ölpumpenvakuum (0.1 hPa) fraktioniert destilliert. Als Produktfraktion wird eine farblose, viskose Flüssigkeit erhalten (Siedebereich 92-110 °C, 0.1 hPa).

Ausbeute: 8.72 g (65.0 mmol, 13%)

Charakterisierung des Produktes **54**:

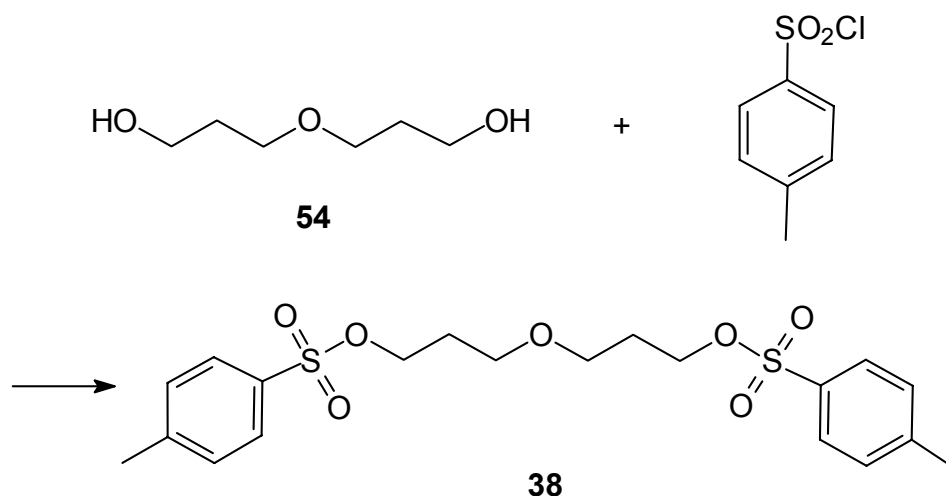


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1.64 (m, 4H, 2-H), 3.52 (*br m*, 10H, 1-H, 3-H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 31.77 (C-2), 59.81 (C-1), 68.45 (C-3).

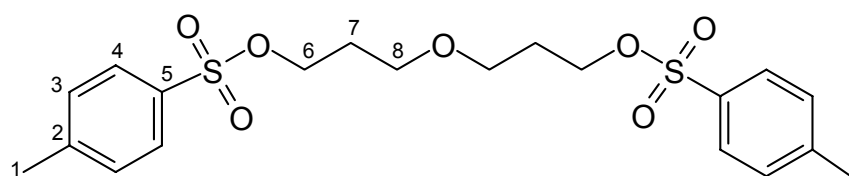
7.9.2 4-OXAHEPTAN-1,7-DITOSYLAT^[101]

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 8.04 g (0.06 mol) 4-Oxa-1,7-heptandiol (**54**) in 24.0 mL Pyridin wird eine Lösung von 33.6 g (0.18 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 40.0 mL Pyridin zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt, wobei ein hellbrauner Niederschlag ausfällt. Nach Zugabe von 150 mL Eiswasser kann das Rohprodukt durch Filtration abgetrennt werden. Nach Umkristallisation in 100 mL Ethanol und Trocknen im Ölpumpenvakuum (0.1 hPa) wird das Ditosylat **38** in Form von farblosen Kristallen erhalten.

Ausbeute: 12.2 g (0.03 mol, 45%)

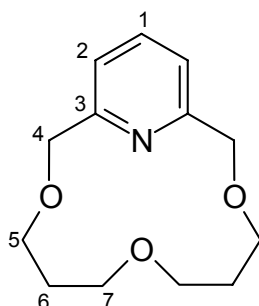
Schmp.: 85 °C

Charakterisierung des Produktes **38**:



Schmp.: 120 °C

Charakterisierung des Produktes **28**:



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.76 (m, 4H, 6-H), 3.49 (m, 8H, 5-H u. 7-H), 4.69 (s, 4H, 4-H), 7.16 (d, $^3J(2\text{-H}, 1\text{-H}) = 7.8$ Hz, 2H, 2-H), 7.63 (dd, $^3J(1\text{-H}, 2\text{-H}) = 7.8$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 30.23 (C-6), 64.66 (C-7), 66.13 (C-5), 72.92 (C-4), 116.52 (C-2), 122.99 (C-1), 158.98 (C-3).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2920 (s, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1121 (s, $\nu(\text{CO})$).

UV (Wasser):

λ_{max} (lg ϵ) = 264 nm (3.61), 270 nm sh (3.51).

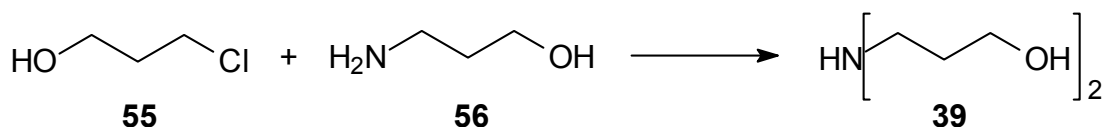
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [237.31]

ber.: C 65.80 H 8.07 N 5.90

gef.: C 65.63 H 7.94 N 5.84

7.10 SYNTHESE VON 3,11-DIOXA-7,17-DIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADCA-13,15,1(17)-TRIEN UND DESSEN VORSTUFEN

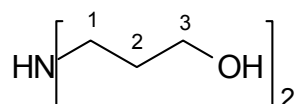
7.10.1 DIPROPANOLAMIN^[102]



Eine Mischung von 34.3 g (0.36 mol) 3-Chlor-1-propanol (**55**) und 55.2 g (0.75 mol) 3-Amino-1-propanol (**56**) in 180 mL Wasser wird 24 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Anschließend werden 20.0 g Kaliumhydroxid zugegeben und das Wasser destillativ entfernt. Der Rückstand wird mit wenig Dichlormethan aufgenommen und die unlöslichen Salze abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein gelbliches Öl, das im Vakuum fraktioniert destilliert wird. Dipropanolamin (**39**) siedet bei 180 °C (18 hPa) und ist eine farblose, viskose Flüssigkeit.

Ausbeute: 19.3 g (145 mmol, 40%)

Charakterisierung des Produktes **39**:



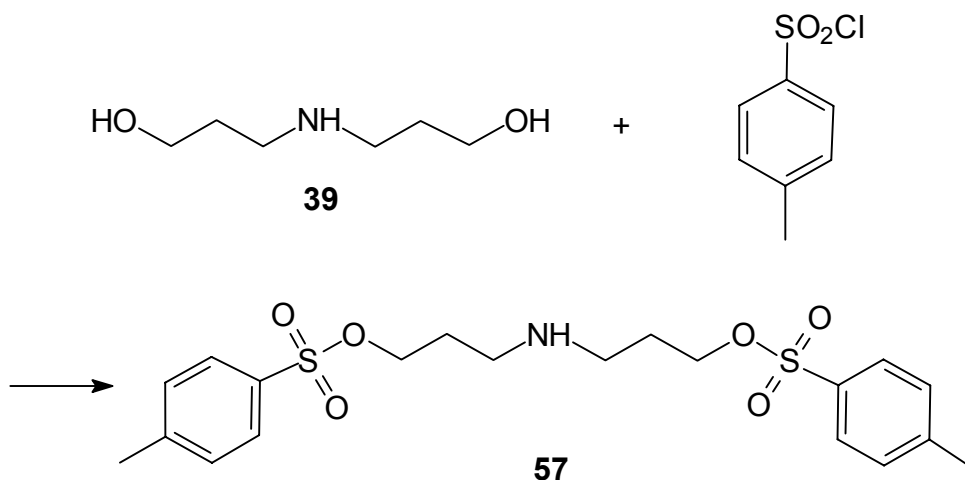
¹H-NMR (500 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 1.75 (m, 4H, 2-H), 2.66 (t, ³J(1-H, 2-H) = 7.8 Hz, 4H, 1-H), 3.67 (t, ³J(3-H, 2-H) = 6.4 Hz, 4H, 3-H).

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 34.00 (C-2), 48.43 (C1), 62.96 (C-3).

7.10.2 4-AMINOHEPTAN-1,7-DITOSYLAT

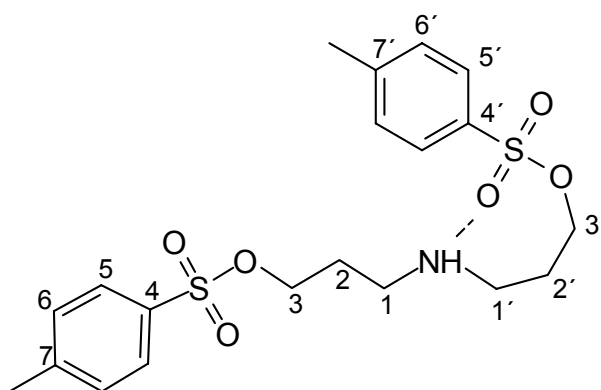


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 17.9 g (0.13 mol) Dipropanolamin (**39**) in 60.0 mL Pyridin wird eine Lösung von 76.6 g (0.40 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL Pyridin zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 350 mL HCl-saurem Eiswasser kann das Rohprodukt durch Filtration abgetrennt werden. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol. Das Produkt **57** wird in Form von gelben Nadeln erhalten.

Ausbeute: 13.6 g (31.0 mmol, 23%)

Schmp.: 123°C

Charakterisierung des Produktes **57**:



^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO):

δ [ppm] = 1.87 (*br m*, 2H, 2-H), 1.99 (*br m*, 2H, 2-H'), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3'), 2.86 (*br m*, 2H, 1-H), 2.98 (*br m*, 2H, 1-H'), 3.68 (2xt, $^3J(3\text{-H}, 2\text{-H}) = 6.4$ Hz, 2-H, 3-H), 4.06 (2xt, $^3J(3\text{-H}', 2\text{-H}') = 6.2$ Hz, 2H, 3-H'), 7.08 (d, $^3J(6\text{-H}, 5\text{-H}) = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.44 (d, $^3J(5\text{-H}, 6\text{-H}) = 7.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.46 (d, $^3J(6\text{-H}', 5\text{-H}') = 8.4$ Hz, 1H, 6-H'), 7.76 (2d, $^3J(5\text{-H}', 6\text{-H}') = 8.4$ Hz, 1H, 5-H'), 8.44 (t, $J = 23.9$ Hz, 1H, NH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 21.23 (CH_3'), 21.56 (CH_3), 25.81 (C-2'), 29.04 (C-2), 42.53 (C-3'), 43.93 (C-1'), 45.00 (C-1), 68.40 (C-3), 125.94 (C-5'), 128.07 (C-5), 128.55 (C-6'), 130.73 (C-6), 132.64 (C-7'), 138.18 (C-7), 145.59 (C-4'), 146.02 (C-4).

IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2920 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1598 (m, $\delta(\text{NH})$), 1357 u. 1178 (s, $\nu(\text{SO}_2\text{O})$).

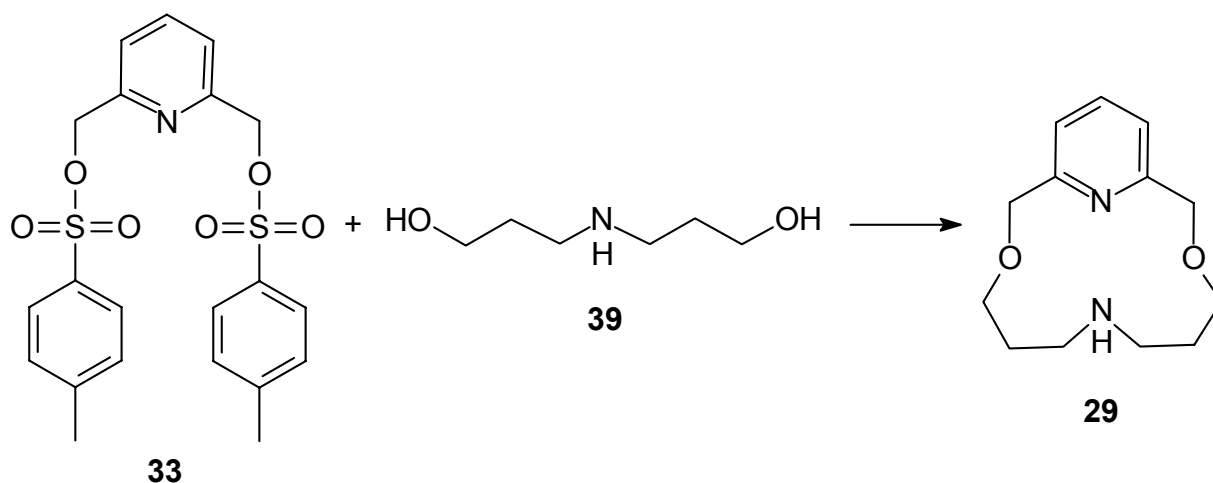
MS (FAB):

m/z (%): 442 (100) $[\text{M}^+]$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NS}_2\text{O}_8$ [441.57]

ber.:	C 54.40	H 6.16	N 3.17	S 14.52
gef.:	C 54.01	H 5.95	N 3.12	S 14.42

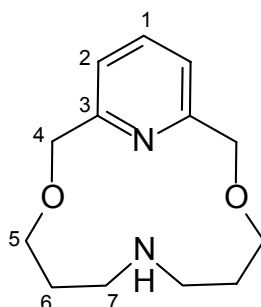
7.10.3 3,11-DIOXA-7,17-DIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIEN



Zu einer Lösung von 300 mg (13.1 mmol) Natrium, gelöst in 53.0 g tert-Butanol, werden 538 mg (4.00 mmol) Dipropanolamin (**39**), welches in 1.0 mL Dioxan gelöst ist, zugegeben. Die farblose Suspension wird auf 60 °C erwärmt und tropfenweise mit 1.81 g (4.00 mmol) 2,6-Bis[(tosyloxy)methyl]pyridin **33** in 25.0 mL Dioxan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Natriumtosylates und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der orangefarbene Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Schnellfiltration). Als Trägermaterial dient neutrales Aluminiumoxid und als Lösungsmittel Dichlormethan/Ethanol (1:1 v/v). Das Produkt **29** wird als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 510 mg (2.16 mmol, 54%)

Charakterisierung des Produktes **29**:



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.91 (m, 4H, 6-H), 6.3 (m, 8H, 5-H u. 7-H), 4.67 (s, 4H, 4-H), 7.20 (d, 2H, 2-H), 7.68 (dd, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (175 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 30.12 (C-6), 49.15 (C-7), 65.83 (C-5), 72.72 (C-4), 117.12 (C-2), 123.52 (C-1), 158.88 (C-3).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ [236.32]

ber.: C 66.07 H 8.53 N 11.86

gef.: C 66.33 H 8.55 N 11.92

7.11 METALL-KOMPLEXIERUNGEN

7.11.1 SYNTHESE DER METALL-DMSO-PERCHLORATE^[103]

• $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{DMSO}$

In 10 mL Ethanol werden 13.21 g Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat gelöst, mit 10 mL Diethylether versetzt und tropfenweise 16 mL Dimethylsulfoxid zugegeben. Die im Eisbad auskristallisierenden Kristalle werden zur Reinigung aus Aceton umkristallisiert.

• $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{DMSO}$

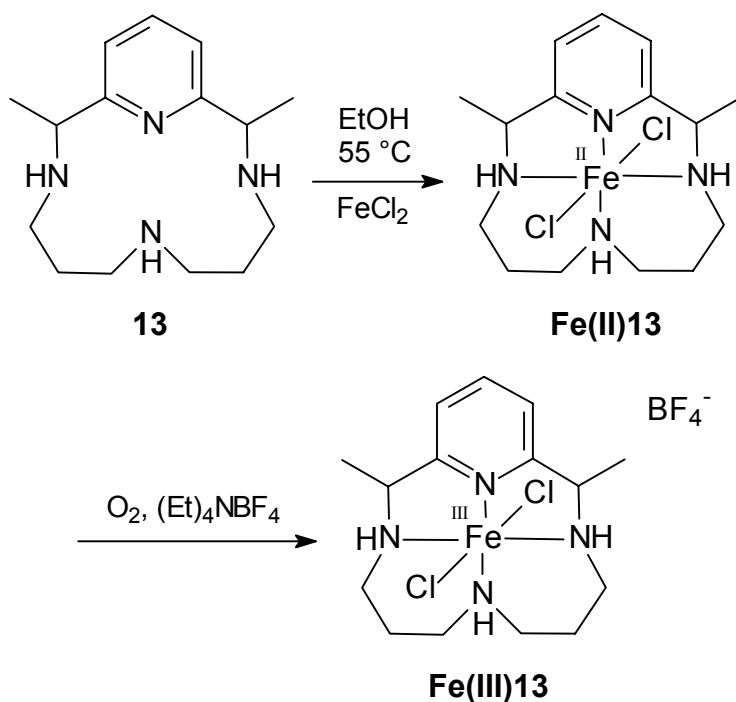
Eisen(III)-perchlorat-Hexahydrat wird in Aceton gelöst und tropfenweise mit Dimethylsulfoxid versetzt. Der unlösliche DMSO-Komplex fällt aus und wird dreimal mit warmen Aceton gewaschen.

- $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{DMSO}$

Das hydratisierte Eisen(II)-Salz wird in Aceton gelöst und tropfenweise mit Dimethylsulfoxid versetzt. Die Lösung wird zunächst trüb und unter Eiskühlung fallen hellgrüne Kristalle aus. Der Niederschlag wird in Aceton erwärmt und unlösliches Eisen(III)-Salz entfernt. Der Eisen(II)-DMSO-Perchlorat-Komplex wird unter Ausschluß von Licht und Sauerstoff aufbewahrt.

Achtung: Metall-Perchlorat-Salze von organischen Liganden sind potentiell explosiv.^[45]

7.11.2 DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT

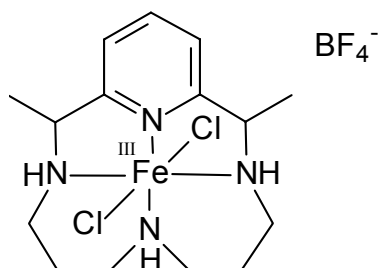


Die Synthese des Eisen(III)-Komplexes **Fe(III)13** erfolgt unter Schutzgasatmosphäre in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung des Eisen(II)-Komplexes **Fe(II)13**. Es wird sauerstoff- und wasserfreies Ethanol verwendet.

0.51 g (4.00 mmol) Eisen(II)-chlorid werden in 10 mL heißem Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 1.12 g (4.00 mmol) *meso*-2,12-Dimethyl-3,7,11,1-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-Monohydrat (**13**) in 10 mL Ethanol gegeben. Nach einer Stunde Reaktionszeit werden 0.87 g (4.00 mmol) Tetraethylammoniumtetrafluoroborat zugesetzt und zeitgleich synthetische Luft über eine Fritte eingeleitet. Nach 30 Minuten Oxidation mit Sauerstoff wird das Volumen bis zum Einsetzen der Kristallisation reduziert, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. **Fe(III)13** fällt als tiefgelber Feststoff an.

Ausbeute: 0.82 g (1.72 mmol, 43%)

Charakterisierung des Produktes **Fe(III)13**:



IR (KBr-Verreibung):

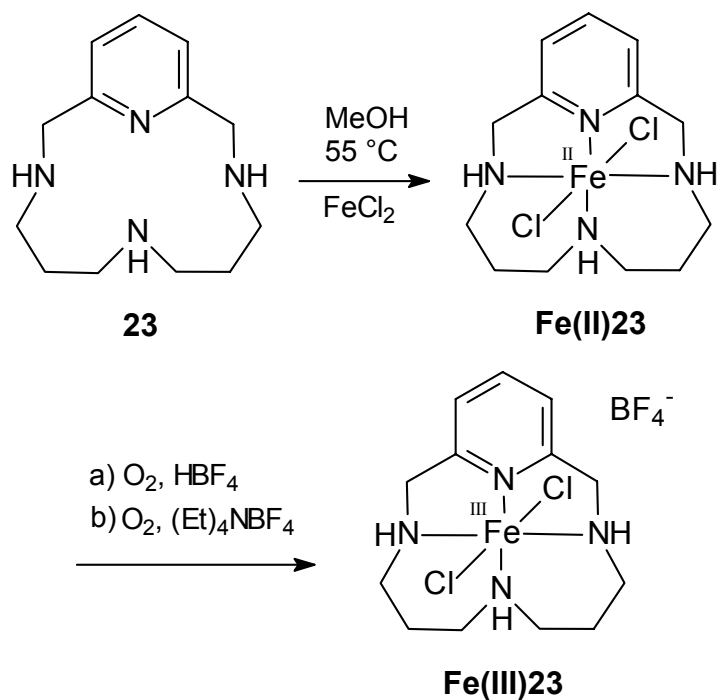
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3257, 3179 ($\nu(\text{NH})$), 3065 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}}$)), 2976 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}}$)), 1606 (m, $\delta(\text{NH})$), 1581 (m, $\nu(\text{C=N})$).

Elementaranalyse: $\text{FeC}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{BF}_4$ [475.95]

ber.: C 37.85 H 5.51 N 11.77 Fe 11.73

gef.: C 37.56 H 5.70 N 11.51 Fe 11.47 (AAS)

7.11.3 3,7,11,17-Tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trieneisen(III)-tetrafluoroborat

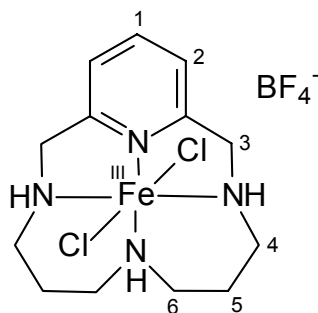


Die Synthese von **Fe(III)23** erfolgt ebenfalls unter Schutzgasatmosphäre in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung des Eisen(II)-Komplexes. Es wird entgastes, trockenes Methanol verwendet.

1.11 g (8.76 mmol) Eisen(II)-chlorid werden in 50 mL heißem Methanol gelöst und zu einer Lösung von 2.05 g (8.76 mmol) 3,7,11,17-Tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien in 55 mL Methanol zugegeben. Nach einer Stunde Reaktionszeit werden 1.90 g (8.76 mmol) Tetraethylammoniumtetrafluoroborat zugesetzt und zeitgleich synthetische Luft zur Oxidation über eine Fritte eingeleitet. Nach 45 Minuten wird der ausgefallene, voluminöse Niederschlag abfiltriert, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Eisen(III)-Komplex **Fe(III)23** fällt als orange-gelber Feststoff an.

Ausbeute: 2.35 g (5.25 mmol, 61%)

Schmp.: 145 °C (Zers.)

Charakterisierung des Produktes **Fe(III)23**: ^1H -NMR (500 MHz, D_2O):

$\delta = 2.29$ (*br s*, 4H, 5-H, 9-H), 3.20 (*br s*, 4H, 6-H, 8-H), 3.32 (*br s*, 4H, 4-H, 10-H), 4.56 (*br s*, 4H, 2-H, 12-H), 7.57 (*br s*, 2H, 14-H, 16-H), 8.01 (*br s*, 1H 15-H).

 ^{13}C -NMR (125 MHz, D_2O):

$\delta = 23.4$ (C-5, C-9), 44.6 (C-6, C-8), 45.6 (C-4, C-10), 52.0 (C-2, C-12), 127,3 (C-14, C-16), 142.7 (C-15), 152.8 (C-1, C-13).

IR (KBr-Verreibung):

$\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3657, 3255$ ($\nu(\text{NH})$), 3084 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 2945 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1609 ($\delta(\text{NH})$).

UV (Wasser):

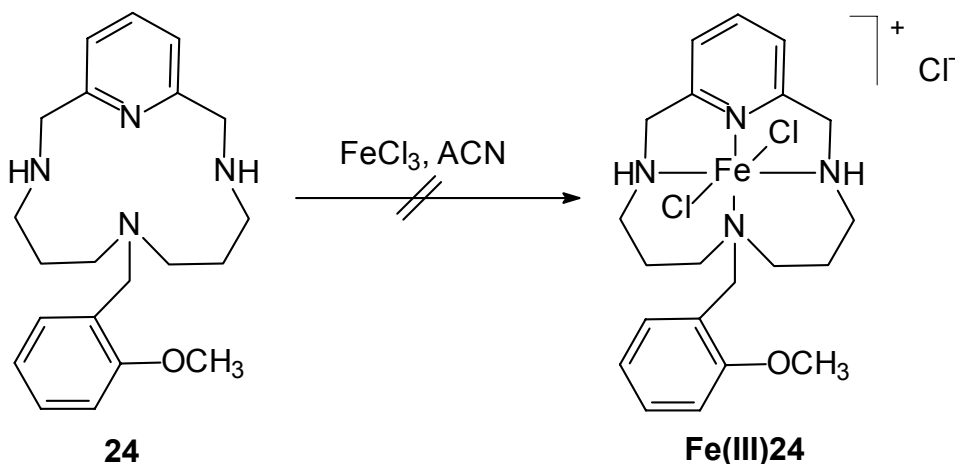
$\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 254 \text{ nm} (3.82), 276\text{-}450 \text{ nm} (br sh).$

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{FeCl}_2\text{BF}_4$ [447.92]

ber.: C 34.86 H 4.95 N 12.51 Fe 12.47

gef.: C 35.05 H 5.08 N 12.42 Fe 12.25 (AAS)

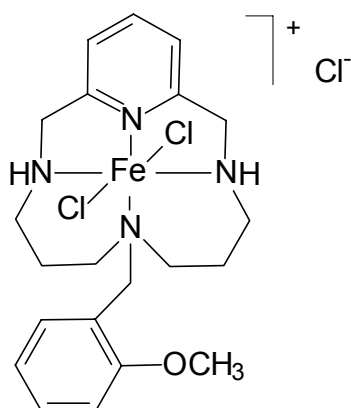
7.11.4 SYNTHSEVERSUCH VON 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)-TRICHLORID



Unter Schutzgasatmosphäre werden 38.5 mg (0.11 mmol) 7-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo[11.3.1]hepta-deca-1(17),13,15-trien (**24**) in 10 mL Acetonitril innerhalb von 10 Minuten in eine Lösung von 211 mg (1.32 mmol) Eisen(III)-chlorid (das entspricht einem 12-fachen Überschuß) in 10 mL Acetonitril getropft. Aufgrund des erheblichen Überschußes an Eisensalz ist keine Farbänderung zu erwarten. Diese Reaktionsmischung wird mehrmals hergestellt und unter verschiedenen Bedingungen behandelt. Einmal wird sofort aufgearbeitet, ein weiteres mal 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten, oder 12 Stunden auf 50 °C erwärmt. Jedesmal wird versucht aus der Reaktionsmischung Kristalle zu züchten. Entweder durch langsamen Verdunsten des o. g. Lösungsmittels oder durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließendem Aufnehmen in einem neuen Lösungsmittel sowie langsamen Verdunsten.

Es werden in der Regel keine definierten Kristalle erhalten. Meistens bleibt ein viskoser Rückstand. Die Charakterisierung mittels FAB und IR-Spektroskopie zeigt jeweils gleiche Ergebnisse. Die röntgenkristallographischen Untersuchungen der bei 4 °C erhaltenen Kristalle zeigten die Bildung von Hexakis(acetonitril)eisen(II)-bis(tetrachloro)eisen(III) (Abbildung 7).

Charakterisierung des Produktes **Fe(III)24**:

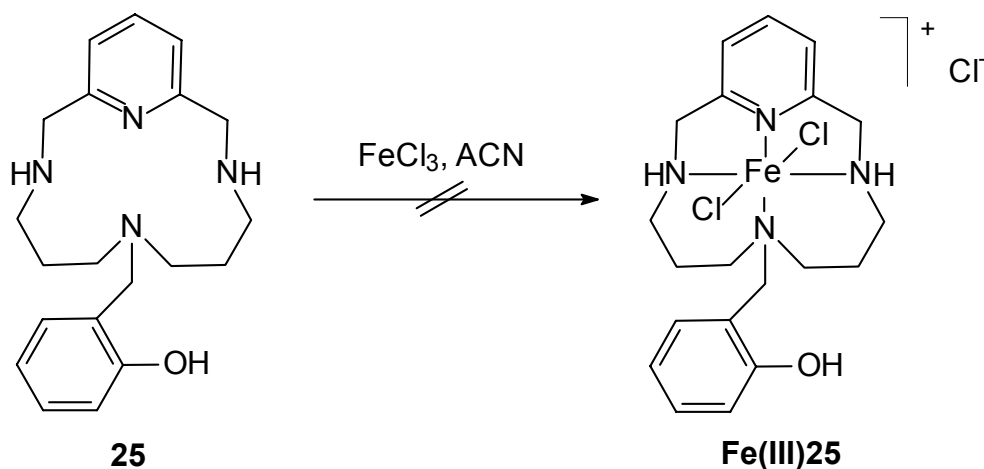


FAB (Glycerin):

m/z (%): 445 (5) [$M^+ - 2 \cdot Cl$], 355 (100) [$M^+ - 3 \cdot Cl - Fe$].

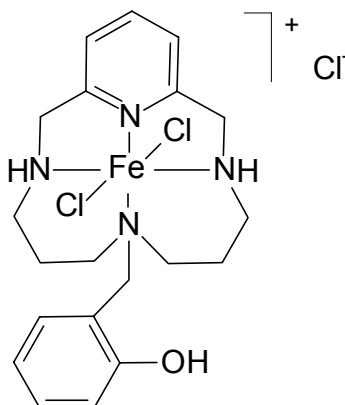
Die Produktzugehörigkeit konnte durch ein Vergleich der Isotopenmuster gezeigt werden. Das Auftreten eines weiteren Peaks bei m/z 746 (1) konnte nicht eindeutig aufgeklärt werden. Die Masse entspricht der von zwei freien Liganden und einem Chlorid-Ion, was evtl. auf eine Eisenkomplexierung außerhalb der Kavität mit mehreren Liganden zurückzuführen ist.

7.11.5 7-(2-HYDROXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTA-DECA-1(17),13,15-TRIENEISEN(III)TRICHLORID



In 1 mL Acetonitril werden 54.0 mg (0.33 mmol) Eisen(III)chlorid vollständig gelöst und mit einer Lösung von 113 mg (0.33 mmol) 7-(2-Hydroxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]hepta-deca-1(17),13,15-trien (**25**) in 1.0 mL Acetonitril versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei 90 °C gerührt und anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der unlösliche schwarz-braune Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der viskose Rückstand (m = 78.9 mg) zeigt lediglich im FAB-Spektrum charakteristische Produktpeaks. Die Isolierung des reinen Produktes **Fe(III)25** ist nicht möglich.

Charakterisierung des Produktes **Fe(III)25**:

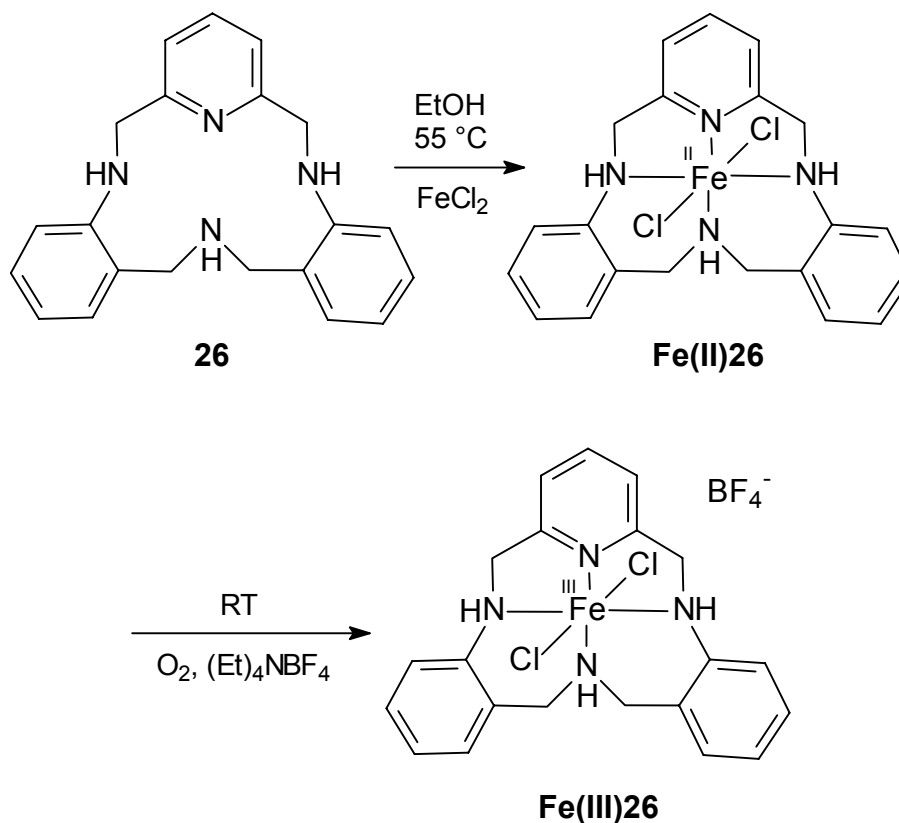


FAB (Glycerin):

m/z (%): 500 (10) [$M^+ - 1$], 395 (65) [$M^+ - 1 - 3 \cdot Cl$], 341 (48) [$M^+ - 3 \cdot Cl - Fe$], 107 (38) [$M^+ - 3 \cdot Cl - Fe - C_{13}H_{21}N_4$].

Die Produktzugehörigkeit kann durch ein Vergleich der Isotopenmuster der Masse 395 bestätigt werden. Die atommabsorptionsspektroskopische Untersuchung ergibt einen Eisen-Anteil von 8.8% statt der notwendigen 11.1%.

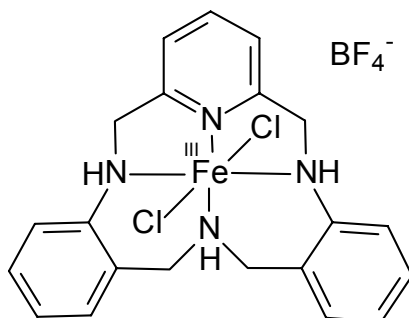
7.11.6 3,7,19,2-TETRAAZATETRACYCLO[19.3.1.0^{4,9}0^{13,18}]PENTA-COSA-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-NONAENEISEN(III)-TETRAFLUOROBORAT



Die Synthese des Eisen(III)-Komplexes erfolgt entsprechend der Darstellung von **Fe(III)23** unter Schutzgasatmosphäre in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung des Eisen(II)-Komplexes **Fe(II)26**. Es wird ebenfalls entgastes, trockenes Methanol verwendet.

0.51 g (4.00 mmol) Eisen(II)-chlorid werden in 25 mL heißem Methanol gelöst und zu einer Suspension von 1.32 g (4.00 mmol) 3,7,19,2-Tetraazatetracyclo[19.3.1.0^{4,9}0^{13,18}]pentacosa-1(25),4,6,8,13,15,17,21,23-nonaen (**26**) in 25 mL Methanol zugegeben. Nach einer Stunde Reaktionszeit werden 0.87 g (4.00 mmol) Tetraethylammoniumtetrafluoroborat zugesetzt und zeitgleich synthetische Luft zur Oxidation über eine Fritte eingeleitet. Nach 1 Stunde wird der ausgefallene, voluminöse Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Eisen(III)-Komplex **Fe(III)26** fällt als dunkel-grüner Feststoff an. Ausbeute: 1.18 g (2.16 mmol, 54%)

Charakterisierung des Produktes **Fe(III)26**:



IR (KBr-Verreibung):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3630 (NH), 3059 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 2931 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1633 (NH), 1060 (BF_4).

UV (Dichlormethan):

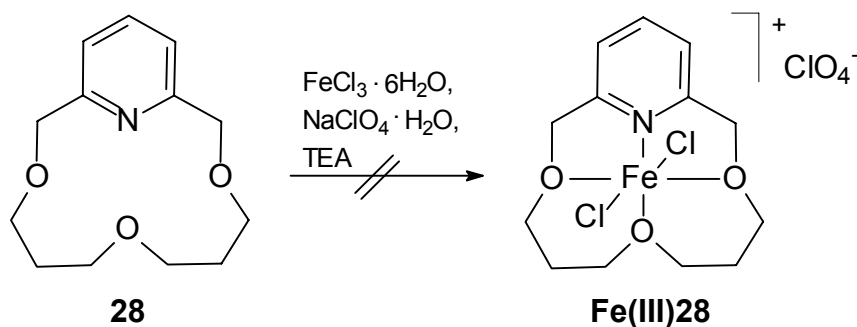
λ_{max} (lg ϵ) = 272 nm (4.36), 273-400 (*br sh*) nm.

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{FeCl}_2\text{BF}_4$ [544.00]

ber.: C 46.37 H 4.08 N 10.30 Fe 10.27

gef.: C 46.02 H 3.89 N 10.21 Fe 9.99 (AAS)

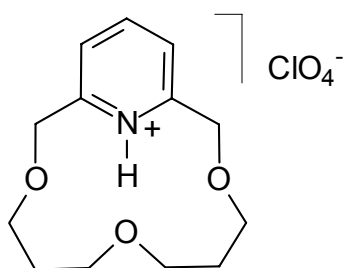
7.11.7 3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-TRIENEISEN(III)-PERCHLORAT



137 mg (0.58 mmol) unkomplexierter Ligand 3,7,11-Trioxa-17-azabicyclo-[11.3.1]heptadeca-13,15,1(17)-trien (**28**) werden in 4.0 mL Methanol gelöst und mit 58.4 mg (0.58 mmol) Triethylamin versetzt. Diese Lösung wird zu 156 mg

(0.58 mmol) Eisentrichlorid-Hexahydrat in 6 mL Methanol gelöst zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und nach Einengen des Lösungsmittels auf 2 mL das Produkt im Eisfach auskristallisiert. Die Verbindung bildet gelbe, nadelförmige Kristalle, und wird als protonierter Ligand mit Perchlorat als Gegenion identifiziert.

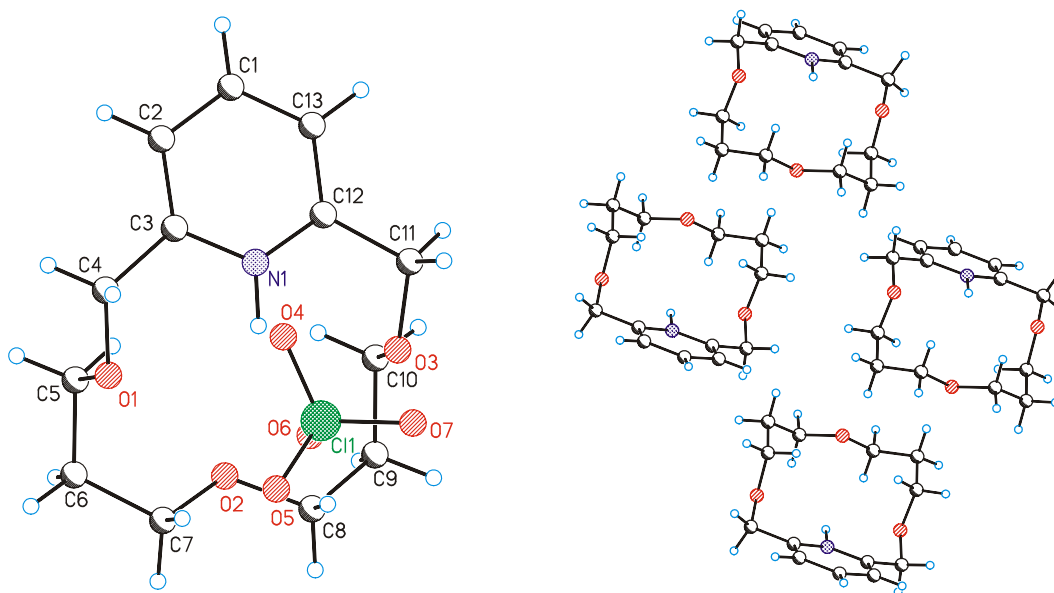
Charakterisierung des Produktes **28-HClO₄**:

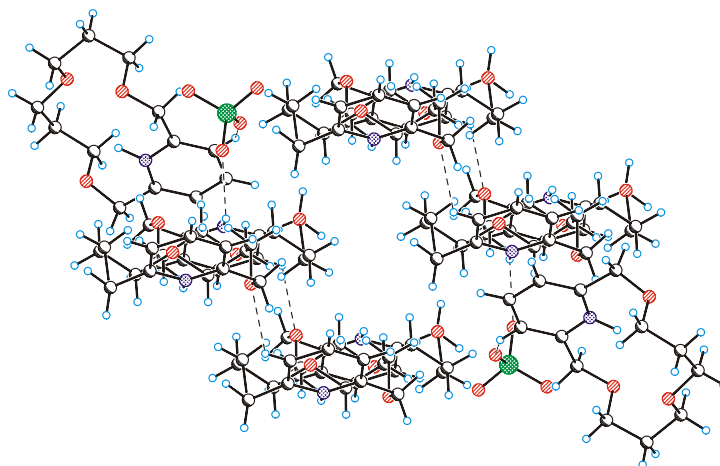


IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3099 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2926 (s, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1625 (s, $\delta(\text{C}=\text{N})$), 1120 (s, $\nu(\text{C}-\text{O})$).

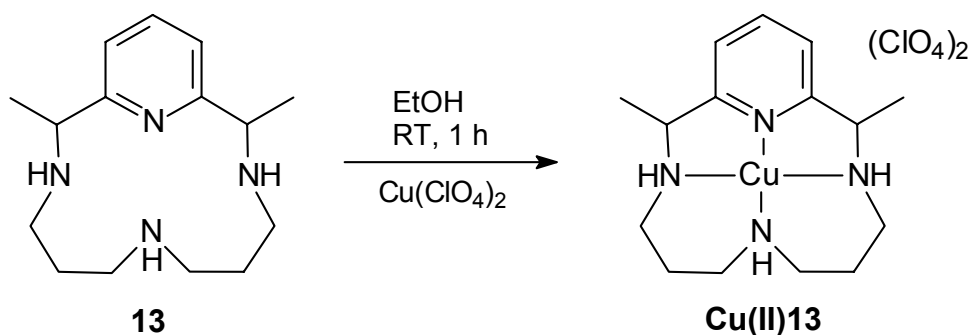
Röntgenstruktur:





Im Kristall werden mehrere Wasserstoffbrücken ausgebildet. Der CH...O Abstand beträgt 2.403 Å mit einem Winkel von 121.8° (H in Position 3 des Pyridinringes und O des benachbarten Makrozyklus). Perchlorat bildet jeweils zwei Wasserstoffbrücken mit den Protonen benachbarter Makrozyklen aus. Der NH...O-Abstand beträgt 2.574 Å mit einem Winkel von 133.3°. Zum benachbarten Molekül beträgt der Abstand der Wasserstoffbrücke 2.494 Å mit einem Winkel von 131.1° (Abbildung 12). Alle C-H-Abstände wurden normalisiert. Die vollständigen Röntgenstrukturdaten von **28-HClO₄** sind im Anhang zu finden.

7.11.8 DICHLORO-MESO-2,12-DIMETHYL-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]-HEPTADECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)-PERCHLORAT



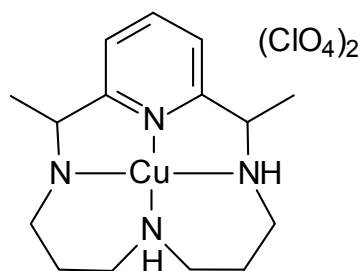
500 mg (1.91 mmol) Dichloro-*meso*-2,12-dimethyl-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trien (**13**) werden in 15 mL Ethanol gelöst und in eine

Lösung aus 707 mg (1.91 mmol) Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat in 15 mL Ethanol getropft. Es bilden sich sofort ein violett-blauer Niederschlag der nach einer Stunde abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 761 mg (1.45 mmol, 76 %)

Schmp.: 254 °C (Zers.)

Charakterisierung des Produktes **Cu(II)13**:



IR (KBr-Verreibung):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3223 (NH), 3094 (CH_{Ph}), 2943 (CH_{aliph}), 624 (ClO₄).

UV (Wasser):

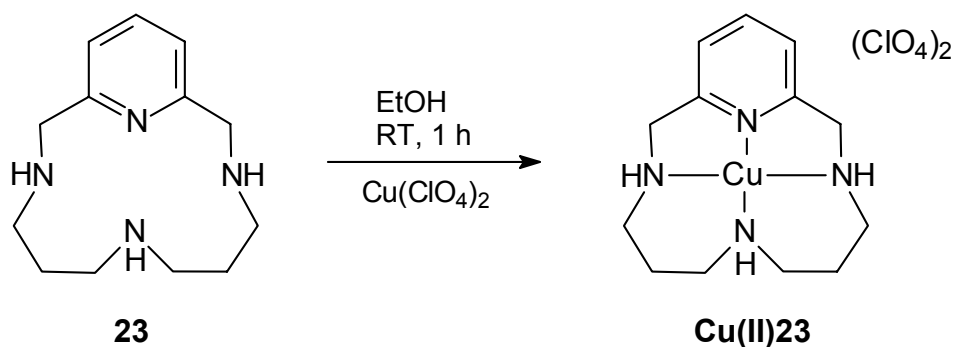
λ_{max} (lg ϵ) = 254 nm (3.90), 560 nm (2.29).

Elementaranalyse: C₁₅H₂₆N₄CuCl₂O₈ [524.86]

ber.: C 34.33 H 4.99 N 10.68 Cu 12.11

gef.: C 34.29 H 4.97 N 10.39 Cu 11.84 (AAS)

7.11.9 3,7,11,17-Tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15- TRIENKUPFER(II)-
PERCHLORAT



500 mg (2.13 mmol) 3,7,11,17-Tetraazabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (**23**) werden in 15 mL Ethanol gelöst und in eine Lösung aus 789 mg (2.13 mmol) Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat in 15 mL Ethanol getropft. Es bildet sich sofort ein violett-blauer Niederschlag der nach einer Stunde abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 772 mg (1.55 mmol, 73%)

Charakterisierung des Produktes **Cu(II)23**:

IR (KBr-Verreibung):

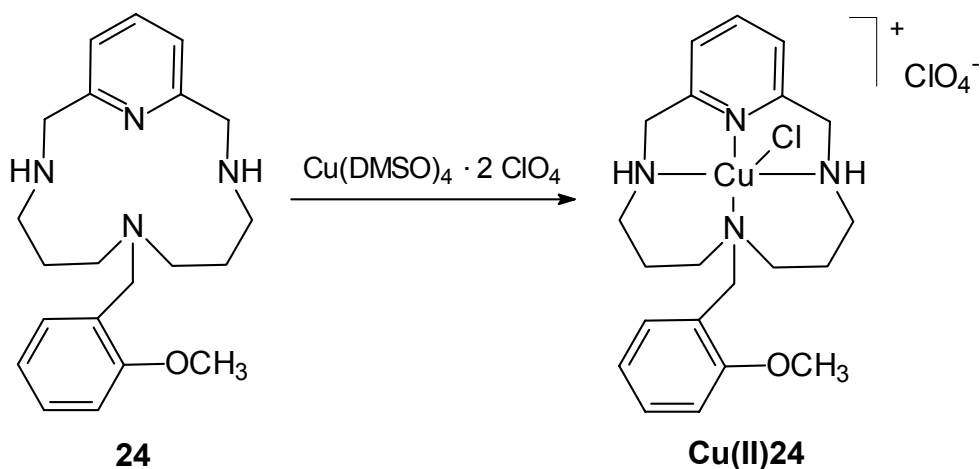
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3242 (m, $\nu(\text{NH})$), 3084 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2936 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 1609 (m, $\delta(\text{NH})$), 1098 u. 624 (s, ClO_4).

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{CuCl}_2\text{O}_8$ [496.80]

ber.: C 31.43 H 4.46 N 11.28 Cu 12.29

gef.: C 31.14 H 4.41 N 10.99 Cu 11.08 (AAS)

7.11.10 7-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trienkupfer(II)-perchlorat

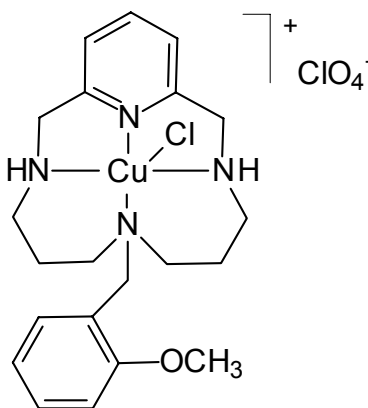


370 mg (1.04 mmol) des unkomplexierten Liganden 7-(2-Methoxybenzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien (**24**) wurden in 10 mL Ethanol gelöst und in eine Lösung aus 601 mg (1.04 mmol) Kupfer(II)-perchlorat-Tetradimethylsulfoxid in 10 mL Ethanol getropft. Sofort bildet sich ein feiner farbloser Niederschlag und die Lösung färbt sich violett. Nach 12 Stunden Stehen bei Raumtemperatur werden die gebildeten violetten Kristalle abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 391 mg (0.71 mmol, 68%)

Schmp.: 231 °C (Zers.)

Charakterisierung des Produktes **Cu(II)24**:



IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3226 (m, $\nu(\text{NH})$), 3068 (w, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2934 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 2893 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{Metylether}})$), 1600 (m, $\delta(\text{NH})$), 1248 (s, $\nu(\text{CO}_{\text{Arylalkylether}})$), 763 (s, 1,2-Disubstitution), 622 (s, $\delta(\text{ClO}_4)$).

FAB (Glycerin):

m/z (%): 516 (3) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 417 (15) [$\text{M}^+ - \text{Cl}_2\text{O}_4$], 355 (34) [$\text{M}^+ - \text{CuCl}_2\text{O}_4$]

UV (water):

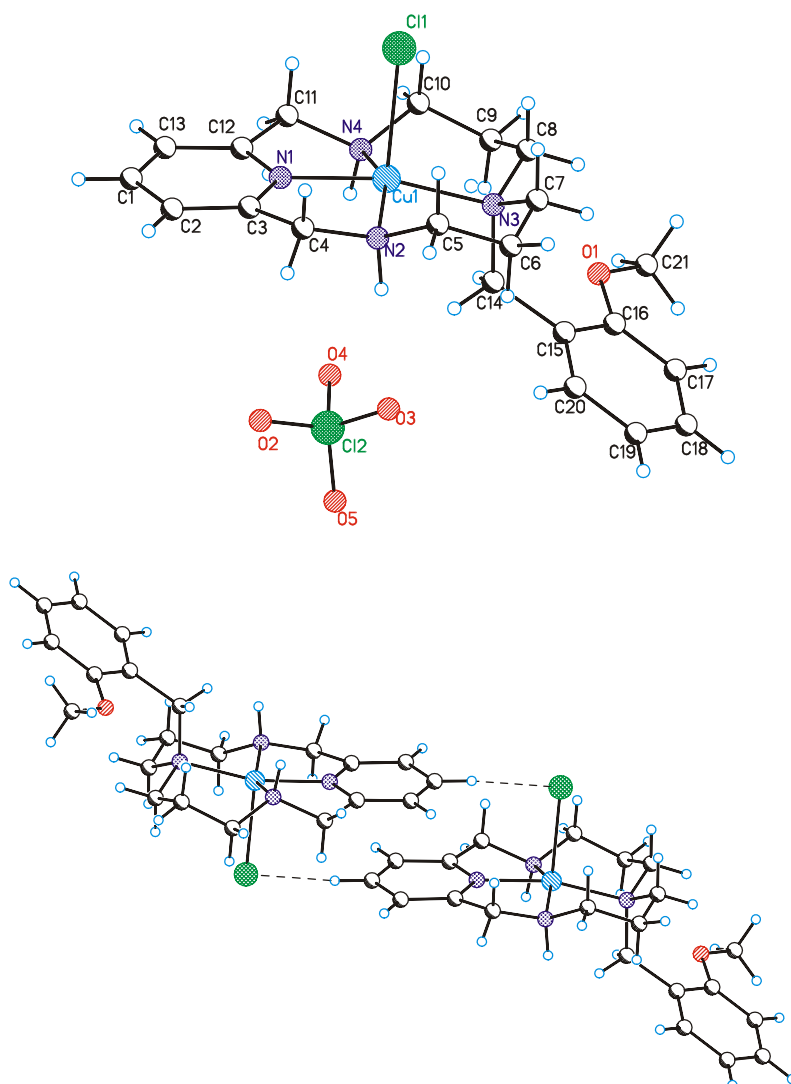
λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 256 nm (3.89), 563 nm (2.13).

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{CuCl}_2\text{O}_5$ [553.73]

ber.: C 45.55 H 5.46 N 10.12 Cu 11.30

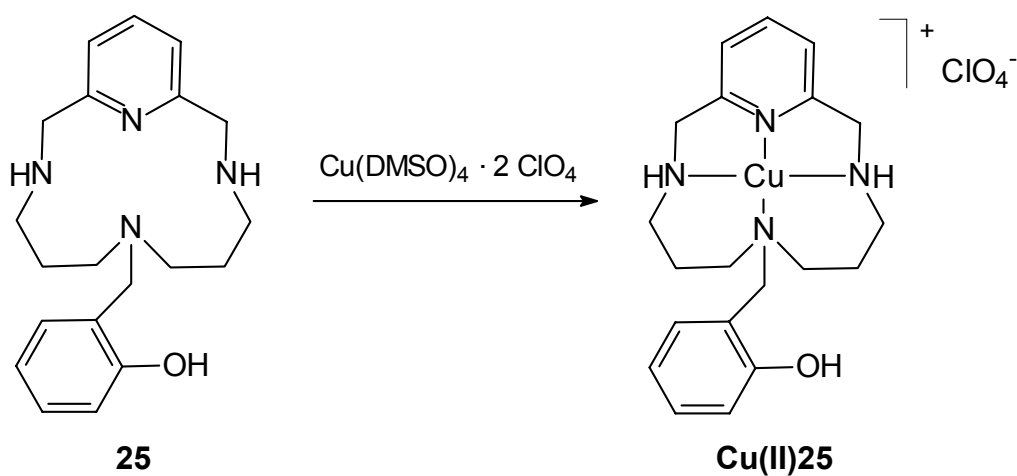
gef.: C 45.31 H 5.55 N 9.84 Cu 11.27 (AAS).

Röntgenstruktur:



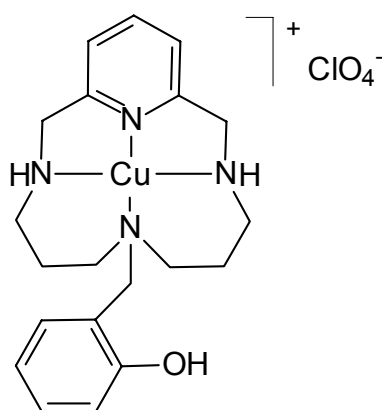
Die molekulare Struktur von **Cu(II)24** im Kristall ist durch folgende Parameter definiert: Bindungslängen (Å), Winkel (°) und Torsionswinkel (°): Cu1-Cl1 2.564, Cu1-N1 1.938, Cu1-N2 2.023, Cu1-N3 2.026, Cu1-N4 2.054, N1-Cu1-Cl1 92.8, N2-Cu1-Cl1 100.8, N3-Cu1-Cl1 101.1, N4-Cu1-Cl1 97.4, N2-Cu1-N1 81.9, N3-Cu1-N1 166.1, N4-Cu1-N1 81.0, N3-Cu1-N2 95.6, N4-Cu1-N2 155.6, N4-Cu1-N3 96.7. Die vollständigen Daten sind im Anhang zu finden.

7.11.11 7-(2-HYDROXY-BENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTA-DECA-1(17),13,15-TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT



4.30 mg (12.6 nmol) des unkomplexierten Liganden 7-(2-Hydroxy-benzyl)-3,7,11,17-tetraazabicyclo-[11.3.1]hepta-deca-1(17),13,15-trien (**25**) werden in 0.5 mL Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 7.27 mg (12.6 nmol) Kupfertetraperchlorat-Tetradimethylsulfoxid in 1.8 mL Ethanol getropft. Das Produkt **Cu(II)25** wird zunächst nur als violettes Öl erhalten.

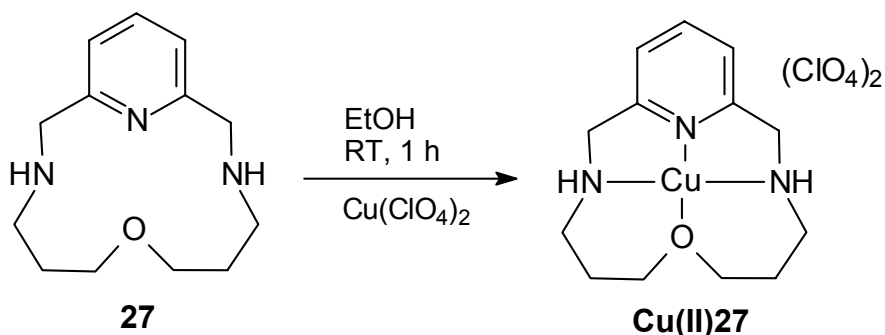
Charakterisierung des Produktes **Cu(II)25**:



FAB (Glycerin):

m/z (%): 501 (7) [$\text{M}^+ - 1 \cdot \text{ClO}_4$], 403 (10) [$\text{M}^+ - 2 \cdot \text{ClO}_4$].

7.11.12 7-OXA-3,11,17-TRIAZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-
TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT

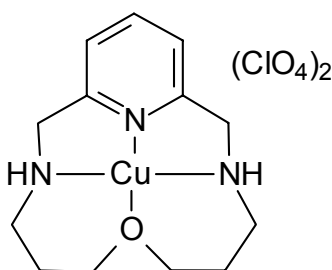


500 mg (2.28 mmol) 7-Oxa-3,11,17-triazabicyclo[11.3.1]heptadeca-13,15,1(17)-trien (**27**) werden in 15 mL Ethanol gelöst und in eine Lösung aus 844 mg (2.28 mmol) Kupfer(II)perchlorat-Hexahydrat in 15 mL Ethanol getropft. Es bilden sich sofort blaue Kristalle von **Cu(II)27**, die nach einer Stunde abfiltriert, gewaschen und getrocknet wird.

Ausbeute: 826 mg (1.66 mmol, 73%)

Schmp.: 290 °C (Zers.)

Charakterisierung des Produktes **Cu(II)27**:



IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3242 (NH), 3092 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 2951 ($\text{CH}_{\text{aliph.}}$), 1608 (NH), 1108 (COC), 624 (ClO_4).

FAB (Glycerin):

m/z (%): 397 (22), 298 (30).

UV (Wasser):

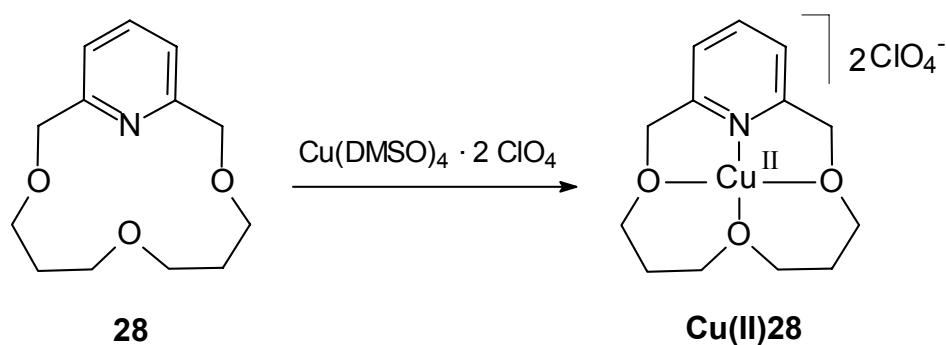
λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (3.82), 603 nm (2.15).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{21}N_3CuCl_2O_9$ [497.78]

ber.: C 31.37 H 4.25 N 8.44 Cu 12.77

gef.: C 31.72 H 4.26 N 8.52 Cu 12.66 (AAS).

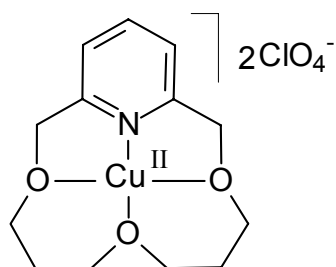
7.11.13 3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-
TRIENKUPFER(II)PERCHLORAT



575 mg (1.00 mmol) Kupfer(II)-perchlorat-Tetradimethylsulfoxid werden in 10 mL Ethanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 237 mg (1.00 mmol) 3,7,11-Trioxa-17-azabicyclo[11.3.1]heptadeca-13,15,1(17)-trien (**28**) in 2 mL Ethanol versetzt. Es kristallisiert sofort ein hellblauer Niederschlag. Nach zwei Stunden Stehen bei Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Durch Verwendung von Kupfer(II)-perchlorat-Hexahydrat wird die Kristallisationsgeschwindigkeit nur gering verzögert, und es kommt zur spontanen Bildung von Nadeln mehrerer Millimeter Länge. Ausbeute: 361 mg (722 nmol, 72%)

Schmp.: 292 °C

Charakterisierung des Produktes **Cu(II)28**:



IR (KBr-Gemisch):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (m, $\nu(\text{CH}_{\text{arom.}})$), 2957 (s, $\nu(\text{CH}_{\text{aliph.}})$), 621 (s, $\delta(\text{ClO}_4)$).

FAB (Glycerin):

m/z (%): 300 (100) [$\text{M}^+ - 2 \cdot \text{ClO}_4, \text{Cl}$], 238 (83) [$\text{M}^+ - 2 \cdot \text{ClO}_4, \text{Cl}, \text{Cu}$]

UV (Wasser):

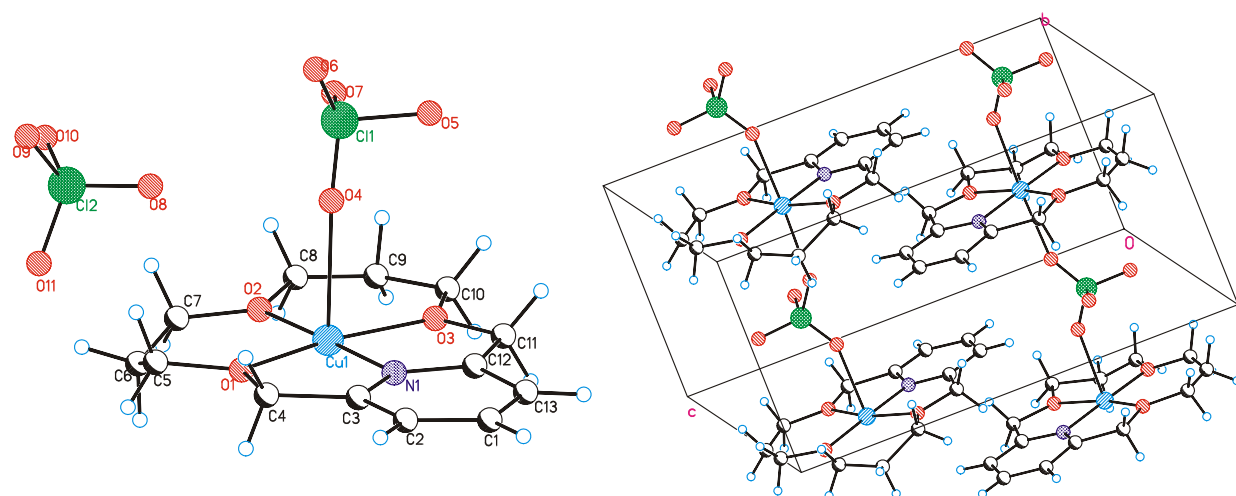
λ_{max} (lg ϵ) = 264 nm (3.59), 270 nm (*sh*) (3.49), 793 nm (1.36).

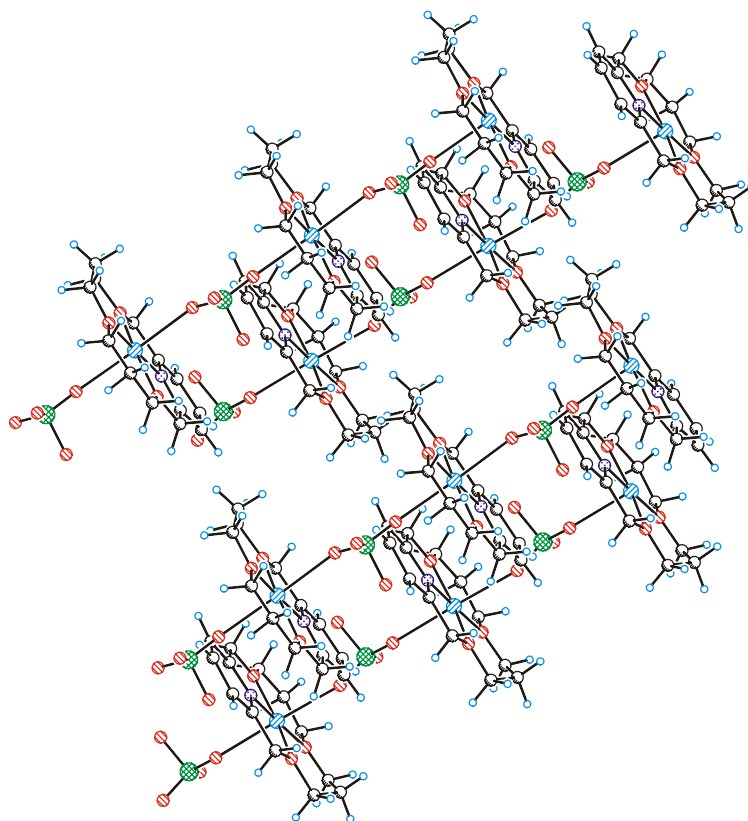
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NCuCl}_2\text{O}_{11}$ [499.73]

ber.: C 31.24 H 3.83 N 2.80 Cu 12.72

gef.: C 31.52 H 3.82 N 2.99 Cu 12.43 (AAS).

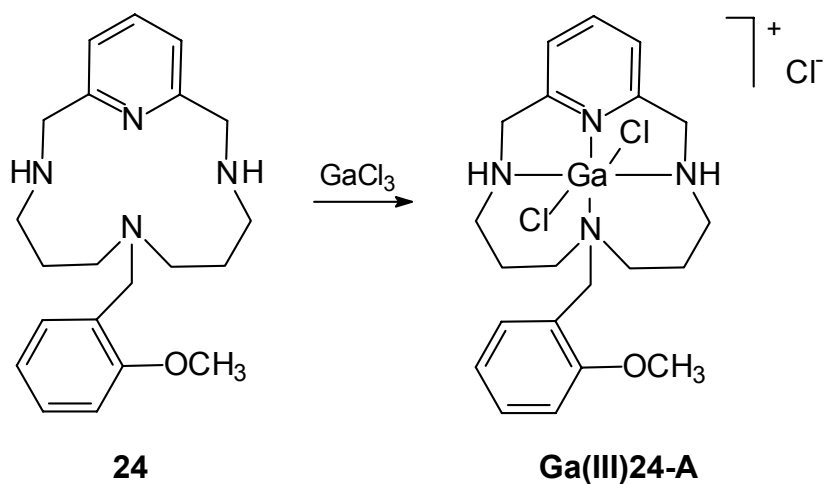
Röntgenstruktur:



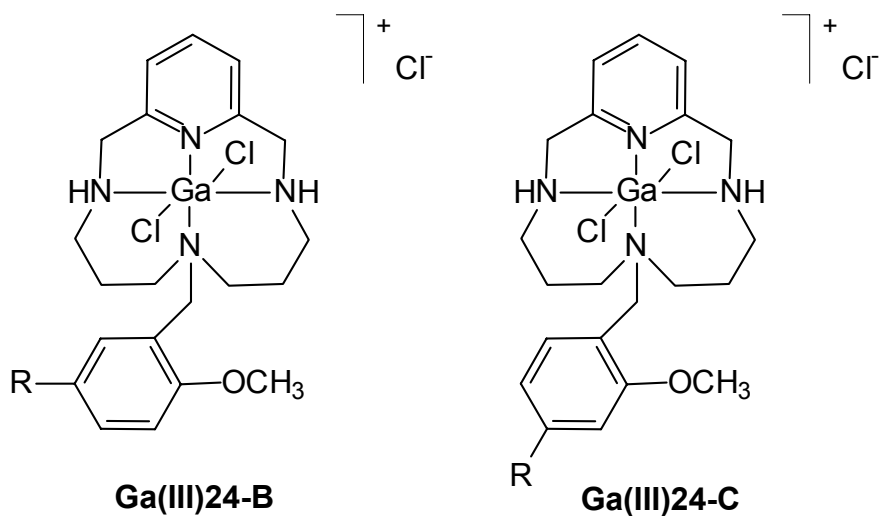


Die mit Hilfe der Röntgenstrukturanalytik ermittelte molekulare Struktur von **Cu(II)28** beinhaltet folgende Bindungslängen (Å), Winkel (°) und Torsionswinkel (°): Cu1-N1 1.885, Cu1-O1 1.955, Cu1-O2 1.931, Cu1-O3 1.964, Cu1-O4 2.425, O1- Cu1-N1 81.5, O2-Cu1-N1 178.7, O3-Cu1-N1 81.6, O4-Cu1-N1 89.6, O2-Cu1-O1 98.1, O3-Cu1-O1 163.0, O4-Cu1-O1 191.9, O3-Cu1-O2 98.8, O4-Cu1-O2 91.6, O4-Cu1-O3 86.9. Die vollständigen Daten sind im Anhang zu finden.

7.11.14 7-(2-METHOXYBENZYL)-3,7,11,17-TETRAAZABICYCLO-[11.3.1]HEPTADECAN-1(17),13,15-TRIENGALLIUM(III)TRICHLORID



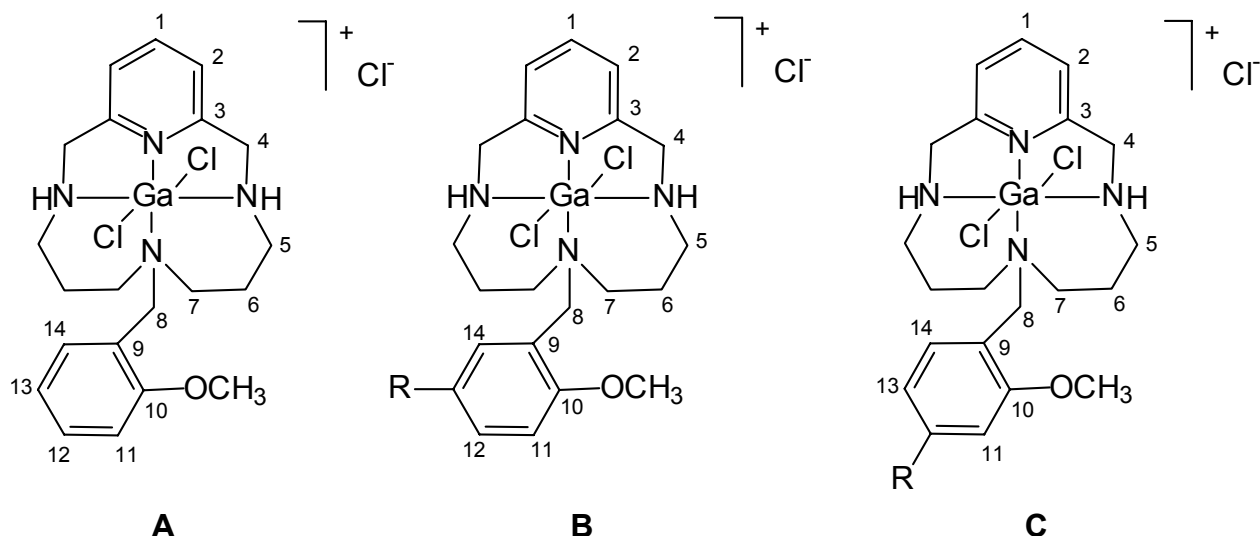
Nebenprodukte:



Unter Schutzgas werden 24.0 mg (0.068 mmol) des unkomplexierten Liganden **24** in 1 mL Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und in eine Lösung von 11.9 mg (0.068 mmol) Galliumtrichlorid in 0.5 mL getropft. Dabei bildet sich sofort ein orangefarbener Niederschlag, der abfiltriert, mit kaltem Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und getrocknet wird.

Die ^1H -NMR-spektroskopische Auswertung ergab ein Produktgemisch-Verhältnis von **A** : **B** : **C** = 3.9 : 2.0 : 1.0. Bei R handelt es sich vermutlich um Trichlorkohlenstoff.

Charakterisierung des Produktgemisches:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 2.32 (*br m*, 3 x 4H, 6- H_A , 6- H_B , 6- H_C), 3.15 (*br m*, 3 x 4H, 5- H_A , 5- H_B , 5- H_C), 3.38 (*br m*, 3 x 4H, 7- H_A , 7- H_B , 7- H_C), 3.87 (s, 3H, CH_3_A), 3.95 (s, 3H, CH_3_B), 3.99 (s, 3H, CH_3_C), 4.35 (s, 2H, 8- H_A), 4.40 (s, 2H, 8- H_B), 4.45 (s, 2H, 8- H_C), 4.48 (d, 3 x 4H, 3J (4- $\text{H}_\text{A-C}$, NH) = 5.4 Hz, 4- H_A , 4- H_B , 4- H_C), 7.06 (ddd, 1H, 3J (13- H_A , 14- H_A) = 7.7 Hz, 3J (13- H_A , 12- H_A) = 7.3 Hz, 4J (13- H_A , 11- H_A) = 1.2 Hz, 13- H_A), 7.14 (d, 1H, 3J (11- H_A , 12- H_A) = 8.1 Hz, 11- H_A), 7.24 (d, 1H, 3J (11- H_B , 12- H_B) = 8.4 Hz, 11- H_B), 7.30 (d, 1H, 3J (14- H_C , 13- H_C) = 8.8 Hz, 14- H_C), 7.45 (dd, 1H, 3J (14- H_A , 13- H_A) = 7.7 Hz, 14- H_A), 7.52 (ddd, 1H, 3J (12- H_A , 11- H_A) = 8.1 Hz, 12- H_A), 7.64 (d, 3 x 2H, 3J (2- $\text{H}_\text{A-C}$, 1- $\text{H}_\text{A-C}$) = 8.0 Hz, 2- $\text{H}_\text{A-C}$), 7.96 (d, 1H, 4J (11- H_C , 13- H_C) = 2.3 Hz, 11- H_C), 8.05 (dd, 1H, 3J (13- H_C , 14- H_C) = 8.8 Hz, 13- H_C), 8.07 (dd, 3 x 1H, 3J (1- $\text{H}_\text{A-C}$, 2- $\text{H}_\text{A-C}$) = 8.0 Hz, 1- $\text{H}_\text{A-C}$), 8.13 (d, 1H, 4J (14- H_B , 12- H_B) = 2.3 Hz, 14- H_B), 8.17 (dd, 1H, 4J (12- H_B , 14- H_B) = 2.3 Hz, 12- H_B).

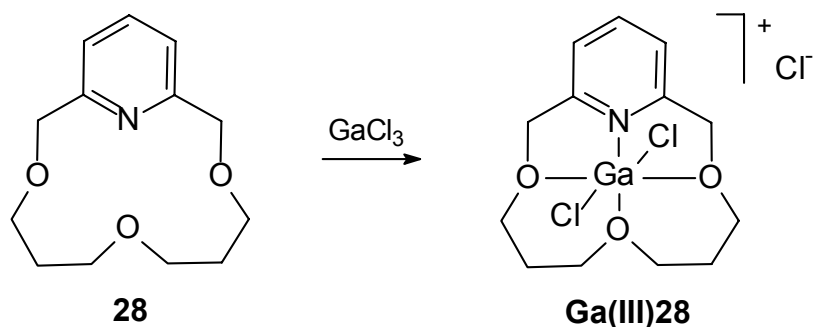
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

Eine genaue Zuordnung der Signale ist anhand der vorhandenen Spektren nicht möglich.

FAB (Glycerin):

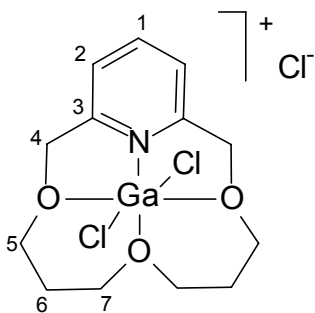
m/z (%): 616 (40) [Ga-Hexaglycerin-Komplex]

7.11.15 3,7,11-TRIOXA-17-AZABICYCLO[11.3.1]HEPTADECA-13,15,1(17)-
TRIENGALLIUM(III)TRICHLORID



43.0 mg (0.18 mmol) des unkomplexierten Liganden 3,7,11-Trioxa-17-azabicyclo[11.3.1]heptadeca-13,15,1(17)-trien (**28**) werden in 1 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst und in eine Lösung aus 32.0 mg (0.18 mmol) Galliumtrichlorid in 0.5 mL Tetrachlorkohlenstoff getropft. Der sofort auskristallisierende farblose Niederschlag von **Ga(III)28** wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Charakterisierung des Produktes **Ga(III)28**:



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1.98-2.02 (m, 4H, 6-H), 3.72-3.74 (t, 4H, 7-H), 3.89-3.91 (t, 4H, 5-H), 5.02 (s, 4H, 4-H), 7.76-7.77 (d, 2H, 2-H), 8.42-8.45 (dd, 1H, 1-H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

$\delta[\text{ppm}] = 29.60$ (C-6), 67.36 (C-7), 71.18 (C-5), 72.11 (C-4), 123.18 (C-2), 146.68 (C-1), 152.33 (C-3).

7.12 SAUERSTOFFMESSUNGEN MIT EINER CLARK-ELEKTRODE

Zur Messung der Sauerstoffkonzentrationen, nach Umsetzung von Wasserstoffperoxid mit den untersuchten Komplexen, wird der Sauerstoff-Partialdruck in wässrigen Lösungen polarografisch mit einer Clark-Elektrode bestimmt. Der apparative Aufbau ist in Kapitel 4.1.1 detailliert wiedergegeben. Das Steuer- und Datenaufnahmeprogramm wurde mit Hilfe der graphischen Meßoberfläche DigiS[®] realisiert. Mit diesem Software-Paket lassen sich Funktionsblöcke aufrufen, die als Kästchen, inklusive Symbole der entsprechenden Funktionen, in der Abbildung 35 dargestellt sind. Die einzelnen Blöcke werden miteinander verknüpft und die jeweils gewünschten Parameter, beispielsweise Amplitude und Frequenz, eingestellt.

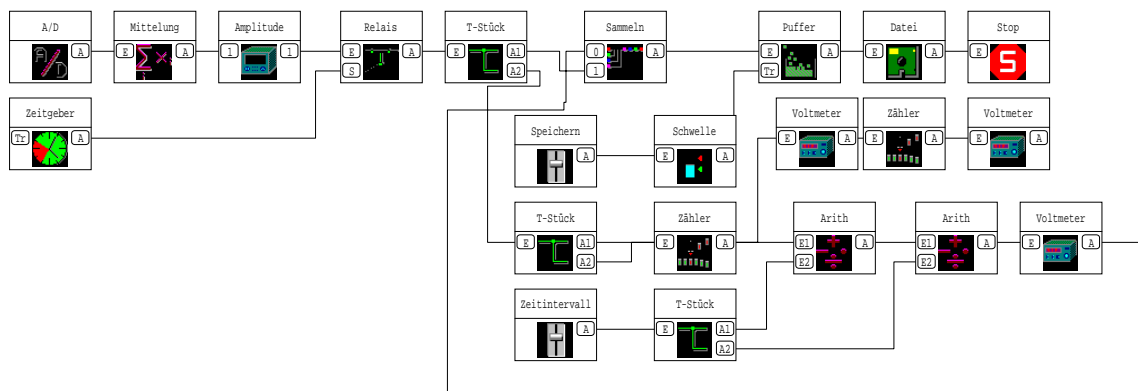
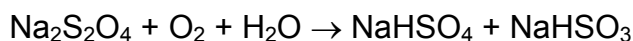


Abb. 37: Blockschaltbild zur Steuerung des Meßvorgangs während der O_2 -Untersuchungen mit einer Clark-Elektrode.

Die Elektrode muß täglich neu präpariert und kalibriert werden. Zunächst erfolgt die Reinigung der Elektrodenoberfläche durch Polieren mit fein granulierter Aluminiumoxid-Paste. Danach wird ein Tropfen 1.5 M Kaliumchlorid-Lösung auf die Platin-Kathode aufgetragen und ein passend zugeschnittenes, saugfähiges Papierstückchen (z. B. Zigarettenpapier), das als Träger der Elektrolytbrücke dient,

aufgelegt. Danach wird die ebenfalls zugeschnittene Teflonmembran über dem Papier fixiert und mit einem O-Ring unter Zuhilfenahme eines Applikators festgestanzt. Es ist darauf zu achten, daß die Elektrode faltenfrei bespannt wird und die Membran beim Präparieren nicht mit den Fingern berührt wird. Anschließend wird die Anodenmulde mit der KCl-Elektrolyt-Lösung befüllt und die Reaktionskammer (s. Abbildung 18) zusammengebaut.

Die Differenz zwischen dem Sauerstoff-Nullwert und dem elektrischen Nullwert wird durch Verwendung einer Natriumdithionit-Lösung ermittelt. Dazu werden in die Reaktionskammer 500 µL bidestilliertes Wasser gefüllt und eine Spatelspitze Natriumdithionit (fest) unter Rühren zugegeben. Der im Wasser vorhandene Sauerstoff wird entsprechend der folgenden Reaktionsgleichung umgesetzt:



Nach vollständigem Sauerstoffverbrauch wird der Nullwert manuell am Gerät eingestellt. Um eine Beschädigung der Teflonmembran zu verhindern, muß die Dithionit-Lösung sofort nach der Kalibrierung entfernt werden.

Die zur Normierung der Elektrode gewählten Wasserstoffperoxid-Konzentrationen betragen 100 µM, 200 µM, 300 µM, 400 µM und 500 µM. Hierfür wird in 1.00 mL (Endvolumen) Phosphatpuffer die jeweilige H₂O₂-Menge pipettiert und nach Erreichen eines konstanten Ausgangssignals 1 µL Rinderleberkatalase zugegeben und damit die vollständige Umsetzung des eingesetzten H₂O₂ in definierte Mengen Sauerstoff und Wasser entsprechend folgender Stöchiometrie initiiert.



An der Kathode wird der freigesetzte Sauerstoff reduziert und der daraus resultierende elektrische Strom in ein Spannungs-Signal umgewandelt. Die Intensität des erhaltenen Signals wird dann unter Berücksichtigung der Stöchiometrie der Katalase mit der bekannten Menge Wasserstoffperoxid korreliert und eine Kalibrierungsgerade erhalten. Die Verwendung eines Thermostaten ermöglicht dabei die Kontrolle und Regulation der Temperatur (25.0 ± 0.2 °C). Es erklärt sich von selbst, daß für alle Messungen grundsätzlich O₂-freie Lösungen verwendet werden.

Das Potential der Wasserstoffperoxid-Zersetzung unter Sauerstoffbildung, der auf ihre Katalase-artigen Eigenschaften zu untersuchenden Verbindungen, wird dann durch Zusatz aliquoter Mengen einer 1 mM Stamm-Lösung des jeweiligen Komplexes **Fe(III)13** bzw. **Fe(III)23** in Puffer (Acetat-Puffer pH 4.6; Phosphat-Puffer pH 7.2, im Fall von **Fe(III)26** Phosphat-Puffer/DMSO (99:1)) gemessen. Das Gesamtvolumen der Reaktion beträgt jeweils 1.00 μL . Die Durchführung der Messungen mit den Eisen(III)-Komplexen erfolgt analog der Kalibrierungen, durch Vorlage definierter Mengen Wasserstoffperoxid in Phosphatpuffer und Zugabe bekannter Mengen Katalysator-Lösung unter Rühren. Das daraus resultierende Meßsignal wird mit Hilfe der aus der Kalibrierung erhaltenen Geradengleichung in die tatsächlich entstandene Menge Sauerstoff umgerechnet. Auch hier wird die Stöchiometrie der Katalase (zwei Moleküle Wasserstoffperoxid zersetzen sich in ein Molekül Sauerstoff) vorausgesetzt. Die Fehlerbalken errechnen sich jeweils aus dem Mittelwert von mindestens drei analogen Messungen. Zur besseren Reproduzierbarkeit der Daten ist es empfehlenswert, die Drehzahl des Rührmagneten während der Kalibrierung konstant zu halten und für alle nachfolgenden Messungen nicht mehr zu verändern.

Untersuchungen zur Wasserstoffperoxid-Zersetzung, die ohne Sauerstoffbildung einhergehen, können mit dieser Methode ebenfalls durchgeführt werden. Voraussetzung ist die Verwendung einer Wasserstoffperoxid-Anfangskonzentration $< 2 \text{ mM}$, um ein Entgasen des daraus entstehenden Sauerstoffs aus der Lösung zu verhindern. Die nach der Reaktion verbleibende Menge H_2O_2 wird durch Zusatz von 1 μL natürlicher Katalase vollständig in Sauerstoff zersetzt. Die Differenz zwischen der eingesetzten H_2O_2 -Menge und der so ermittelten H_2O_2 -Konzentration entspricht der zersetzten Menge Wasserstoffperoxid, deren Produkt kein Sauerstoff ist. Hierfür ist es jedoch notwendig, in Kontrollmessungen einen Zeitrahmen zu definieren, indem keine Konzentrationsänderungen bezüglich der verbleibenden H_2O_2 -Menge stattfinden. Bei den in Kapitel 4.1.1.3 ausgewerteten Messungen mit **Fe(III)26** beträgt dieser Zeitrahmen 150 Sekunden.

7.13 SPEKTROPHOTOMETRISCHE BESTIMMUNG DER SOD-MIMETISCHEN AKTIVITÄT

Die Durchführung der in Kapitel 4.2.1 beschriebenen spektrophotometrischen Bestimmung der SOD-mimetischen Aktivität erfolgt auf nachstehend beschriebene Weise^[104].

Zunächst werden die folgenden Stammlösungen mit bidestilliertem, Sauerstoff-gesättigtem Wasser hergestellt:

- Triethanolamin-Diethanolamin-Puffer (Tea-Dea-Puffer), jeweils 100 mM, pH 7.4
- NADH-Lösung, 7.5 mM (die Lösung ist 3 Tage im Kühlschrank stabil, längere Lagerung ist bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich)
- EDTA/ MnCl_2 -Lösung, 100 mM/50 mM (die Lösung ist ca. 2 Wochen verwendbar)
- Mercaptoethanol, 10 mM (die Lösung ist ca. 2 Wochen verwendbar)
- Kupfer-Komplexlösung, 10 mM

In eine Küvette ($d = 1.0\text{ mm}$) werden $400 - 450\text{ }\mu\text{L}$ Tea-Dea-Puffer, $20.0\text{ }\mu\text{L}$ NADH-Lösung, $12.5\text{ }\mu\text{L}$ EDTA/ MnCl_2 -Lösung und variierende Mengen ($0 - 50\text{ }\mu\text{L}$) SOD-Mimetikum-Lösung gegeben. Das Endvolumen beträgt schließlich immer $532.5\text{ }\mu\text{L}$. Kontrollmessungen werden demnach mit $450\text{ }\mu\text{L}$ Puffer ohne Zusatz von SOD-Mimetikum-Lösung durchgeführt. Die Reaktion startet nach Zugabe von $50\text{ }\mu\text{L}$ Mercaptoethanol-Lösung. Die Reaktionsmischung wird geschüttelt und die zeitabhängigen UV-Messungen jeweils zwei Minuten nach Mercaptoethanolzugabe gestartet. Anschließend wird alle 30 Sekunden ein Gesamtspektrum ($220 - 500\text{ nm}$) aufgenommen. Hier besteht allerdings auch die Möglichkeit lediglich den Wert der Absorption bei 340 nm zu detektieren, um die Anzahl der Meßdaten möglichst gering zu halten. Die Geschwindigkeit der NADH-Oxidation ist zu Beginn relativ langsam, nimmt progressiv zu und geht nach 2-4 Minuten in eine lineare Kinetik über (s. Abbildung 29), die für die anschließenden Berechnungen verwendet wird. Für die Bestimmung der SOD-Aktivitäten wird, wie erwähnt, der Prozentsatz der Geschwindigkeit der NADH-Oxidation (Kontrolle ohne SOD/SOD-Mimetika entspricht 100%) gegen die Konzentration des SOD-Mimetikums aufgetragen. Die in Abbildung 30 dargestellte Kurve zeigt, daß die Inhibierung exponentiell zur Konzentration des Kupfer-Komplexes verläuft. Der IC_{50} -Wert entspricht dann der Menge, die die Geschwindigkeit der NADH-Oxidation zu 50% herabsetzt.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Richter, V. Gogvadze, R. Laffranchi, R. Schlapbach, M. Schweizer, M. Suter, P. Walter, M. Yaffee, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, 1271, 67-74.
- [2] S. J. Lippard, J. M. Berg, *Bioanorganische Chemie*, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1995**.
- [3] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, 1. korrigierter Nachdruck der 1. Auflage, VCH Verlag Weinheim **1990**.
- [4] M. Zámocký, F. Koller, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1999**, 72, 19-66.
- [5] P. Gouet, H. M. Jouve, O. Diedeberg, *J. Mol. Biol.* **1995**, 249, 933-954.
- [6] B. Halliwell, J. M. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed., Oxford University Press **1999**.
- [7] A. C. Melnyk, N. K. Kildahl, A. R. Rendina, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3232-3240.
- [8] B. K. Vainshtein, W. R. Melik-Adamyan, V. V. Barynin, A. A. Vagin, A. I. Grebenko, V. V. Borisov, K. S. Bartels, I. Fita, M. G. Rossmann, *J. Mol. Biol.* **1986**, 188, 49-61.
- [9] E. F. Elstner, *Der Sauerstoff*, 1. Auflage, Wissenschaftsverlag Mannheim **1990**.
- [10] J. D. Rush, Z. Masko, W. H. Koppenol, *Methods in Enzymology* **1990**, 186, 148-156.
- [11] R. Weiss, D. Mandon, T. Wolter, A. X. Trautwein, M. Mütter, E. Bill, A. Gold, K. Jayaraj, J. Turner, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1, 377-383.
- [12] S. Autzen, H.-G. Korth, H. de Groot, R. Sustmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 16, 3119-3125.
- [13] T. Okuno, S. Ito, S. Ohba, Y. Nishida, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **1997**, 3547-3551.
- [14] R. Than, A. Schrod, L. Westerheide, R. van Eldik, B. Krebs, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1537-1543.
- [15] I. Käpplinger, H. Keutel, E.-G. Jäger, *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 291, 190-206.
- [16] W. G. Barb, *Trans. Faraday Soc.* **1951**, 47, 462-500.
- [17] F. Haber, J. Weiss, *Proc. Roy. Soc.* **1934**, 147, 322.

- [18] B. Ensing, F. Buda, P. Blöchl, E. J. Baerends, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2977-2979. B. Ensing, F. Buda, P. Blöchl, E. J. Baerends, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2001**, *40*, 2893-2895.
- [19] M. L. Kremer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 3595-3605.
- [20] F. Gozzo, *J. Mol. Cat.* **2001**, *171*, 1-22.
- [21] G. Tachiev, J. A. Roth, A. R. Bowers, *Int. J. Chem. Kinet.* **1999**, 24-35.
- [22] P. George, *Adv. Catalysis* **1952**, *4*, 367.
- [23] M. L. Kremer, *Isr. J. Chem.* **1971**, *9*, 321-327.
- [24] S. B. Brown, P. Jones, A. Suggett, *Prog. Inorg. Chem.* **1970**, *13*, 159-204.
- [25] S. B. Brown, T. C. Dean, P. Jones, *Biochem. J.* **1970**, *117*, 741-744.
- [26] A. Robert, B. Loock, M. Momenteau, B. Meunier, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 706-711.
- [27] M. F. Zipplies, W. A. Lee, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4433-4445.
- [28] I. A. Salem, M. El-Maazawi, A. B. Zaki, *Int. J. Chem. Kin.* **2000**, *32*, 643-666.
- [29] C. Choua, P. Pacheco, C. Coquelet, E. Bienvenüe, *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *65*, 79-85.
- [30] Y. Luo, K. Kustin, I. R. Epstein, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2489-2496.
- [31] P. Stopka, *Coll. Czec. Chem. Comm.* **1988**, *53*, 3080.
- [32] M. Otto, J. Lerchner, T. Pap, H. Zwanziger, E. Hoyer, J. Inczedy, G. Werner, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43*, 1101.
- [33] Y. Nishida, N. Oishi, H. Kuramoto, S. Kida, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, *57*, 253.
- [34] S. Ito, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 4479-4484.
- [35] M. Fontecave, J. L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 77-85.
- [36] R. C. Jarnagin, J. H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 6477-6481.
- [37] C. J. Cairns, R. A. Heckman, A. C. Melnyk, W. M. Davis, D. H. Busch, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 2505-2510.
- [38] M. L. Kremer, *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 2535.
- [39] D. P. Riley, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2573-2587.
- [40] I. Fridovich, *J. Exp. Biol.* **1998**, *201* (8), 1203-1209.
- [41] J.-L. Pierre, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 251-257.
- [42] C. von Sonntag, H.-P. Schuchmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1255-1279. C. von Sonntag, H.-P. Schuchmann, *Angew. Chem. Int. Edit.* **1991**, *30*, 1229-1253.

- [43] F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663-1021.
- [44] B. Halliwell, *New Phytol.* **1974**, *73*, 1075-1086.
- [45] J. A. Tainer, E. D. Getzoff, J. S. Richardson, D. C. Richardson, *Nature* **1983**, *306*, 284-287.
- [46] P. J. Hart, M. M. Balbirnie, N. L. Ogihara, A. M. Nersissian, M. S. Weiss, J. S. Valentine, D. Eisenberg, *Biochem.* **1999**, *38*, 2167-2178.
- [47] D. Zhang, D. H. Busch, P. L. Lennon, R. H. Weiss, W. L. Neumann, D. P. Riley, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 956-963.
- [48] M. Linss, U. Weser, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *125*, 117-121.
- [49] J. Müller, K. Felix, C. Maichle, E. Lengfelder, J. Strähle, U. Weser, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *233*, 11-19.
- [50] M. L. P. dos Santos, A. Faljoni-Alario, A. S. Mangrich, A. M. da Costa Ferreira, *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *71*, 71-78.
- [51] J.-L. Pierre, P. Chautemps, S. Refaif, C. Beguin, A. E. Marzouki, G. Serratrice, E. Saint-Aman, P. Rey, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1965-1973.
- [52] J. R. Sorenson, *Prog. Med. Chem.* **1989**, *26*, 437-568.
- [53] G. J. McClune, J. A. Fee, G. A. McClusky, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5220.
- [54] M. Tamura, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, M. Hirobe, T. Nagano, *Chem. & Pharm. Bull.* **2000**, *48* (10), 1514-1518.
- [55] S. C. Black, C. S. Schasteen, R. H. Weiss, D. P. Riley, E. M. Driscoll, B. R. Lucchesi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *270*, 1208-1215.
- [56] D. P. Riley, P. J. Lennon, W. L. Neumann, R. H. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6522-6528; D. P. Riley, S. L. Henke, P. J. Lennon, K. Aston, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1908-1917.
- [57] S. Melov, J. A. Schneider, B. J. Day, D. Hinerfield, P. Cockun, S. S. Mirra, J. D. Crapo, D. C. Wallace, *Nature Genet.* **1998**, *18*, 159-163.
- [58] J. L. Karn, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 1149-1153.
- [59] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, 2. Nachdr. der 1. Auflage, VCH-Verlag Weinheim **1990**.
- [60] J. S. Bradshaw, J. M. Guynn, S. G. Wood, B. E. Wilson, N. K. Dalley, R. M. Izatt, *Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 415-419.

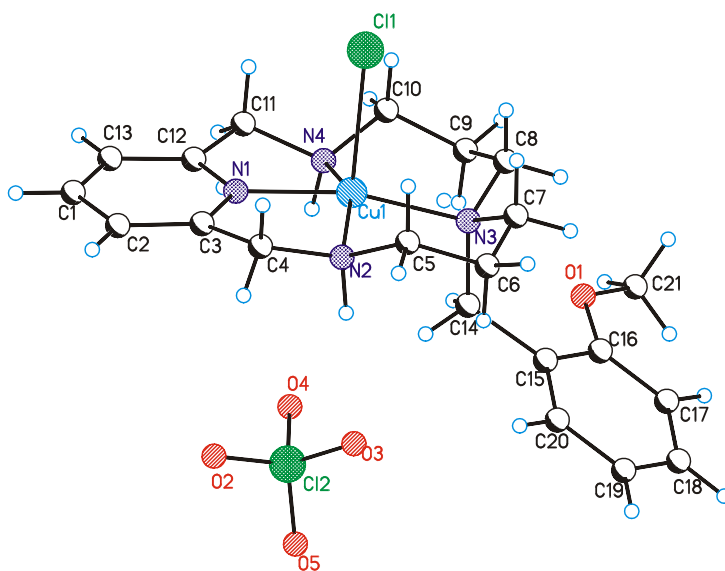
- [61] E. C. Constable, *Metals and Ligand Reactivity*, 1. Auflage, Ellis Horwood Limited Sussex **1990**.
- [62] D. Parker, *Macrocyclic Synthesis*, 1. Auflage, Oxford University Press **1996**.
- [63] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1. Auflage, Vol. 4, Pergamon Press Oxford **1987**, S. 258.
- [64] D. St. C. Black, N. E. Rothnie, *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 2397-2394.
- [65] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1. Auflage, Vol. 5, Pergamon Press Oxford **1987**.
- [66] S. M. Nelson, *Pure & Appl. Chem.* **1980**, 52, 2461-2476.
- [67] N. W. Alcock, K. P. Balakrishnan, P. Moore, G. A. Pike, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 889-894.
- [68] N. V. Gerbeleu, V. B. Arion, J. Burgess, *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*, Wiley-VCH Weinheim **1999**.
- [69] G. Constant, J.-C. Daran, Y. Jeannin, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 44, 353-363.
- [70] J. Müller, K. Felix, C. Maichle, E. Lengfelder, J. Strähle, U. Weser, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 233, 11-19.
- [71] M. M. Abu-Omar, L. D. McPherson, J. Arias, V. M. Béreau, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4480-4483. M. M. Abu-Omar, L. D. McPherson, J. Arias, V. M. Béreau, *Angew. Chem. Int. Edit.* **2000**, 39, 4310-4313.
- [72] D. C. Tofan, G. A. Amadei, J. E. Earley, Symposium „Perchlorate in the Environment“ der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft in New Orleans, August **1999** (<http://www.georgetown.edu/earleyj/perchlorate.html>).
- [73] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1. Auflage, Vol. 5, Pergamon Press Oxford **1987**, S. 745.
- [74] A. F. Holleman, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 100. Auflage, de Gruyter Verlag Berlin **1985**.
- [75] V. L. Goedken, Y.-A. Park, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 214-215.
- [76] Sabrina Autzen, *Diplomarbeit*, Universität Essen **1998**.
- [77] E. Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, 3. Auflage, Bd. 1, Springer Verlag Berlin **1967**.
- [78] J. D. Rush, Z. Maskos, W. H. Koppenol in *Methods in Enzymology*, 1. Auflage, Vol. 186, edited by L. Packer and A. N. Glazer, Academic Press San Diego **1990** S. 148-156.

- [79] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1. Auflage, Vol. 4, Pergamon Press Oxford **1987**, S. 225.
- [80] N. Oishi, M. Takeuchi, Y. Nishida, S. Kida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3747-3749.
- [81] F. Paolatti, A. Mocali, *Methods in Enzymology* **1990**, 186, 209-221.
- [82] C. Auclair, M. Torres, J. Hakim, *FEBS-Letters* **1978**, 89 (I), 26-28.
- [83] C. Beauchamp, I. Fridovich, *Anal. Biochem.* **1971**, 44, 276-287.
- [84] F. Paoletti, D. Aldinucci, A. Mocali, A. Caparini, *Anal. Biochem.* **1986**, 154, 536-541.
- [85] G. Tabbi, T. Nauser, W. H. Koppenol, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1939-1943.
- [86] G. Wilkinson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, 1. Auflage, Vol. 4, Pergamon Press Oxford **1987**, S. 232.
- [87] S. Herzog, J. Dehnert, *Z. Chem.* **1964**, 4, 1-11.
- [88] T. J. Lotz, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1376-1387.
- [89] D. P. Riley, P. H. Merrell, J. A. Stone, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 490-494.
- [90] K. P. Balakrishnan, H. A. A. Omar, P. Moore, N. W. Alcock, G. A. Pike, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 2965-2969.
- [91] G. Sosnovsky, J. Lukszo, *Zeitschrift für Naturforschung* **1986**, 41b, 122-129.
- [92] J. S. Bradshaw, P. Huszthy, C. W. McDaniel, C. Y. Zhu, N. K. Dalley, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129-3137.
- [93] N. W. Alcock, R. G. Kingston, P. Moore, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1937-1943.
- [94] R. E. Bowman, P. J. Islip, I. M. Lockhart, K. E. Richards, M. Wright, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1080-1087.
- [95] S. Gabriel, R. Jansen, *Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3091-3098.
- [96] D. St. C. Black, N. E. Rothnie, *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 1141-1147.
- [97] P. F. Wiley, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1867-1868.
- [98] Fluka Chemie AG, *Laborchemikalien und analytische Reagenzien* **2000**.
- [99] O.F. Wiedeman, W. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1994-1996.
- [100] P. F. Wiley, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1867-1868.
- [101] J. S. Bradshaw, J. M. Guynn, S. G. Wood, B. E. Wilson, N. K. Dalley, R. M. Izatt, *Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 415-419.

- [102] C. Granier, R. Guillard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1197-1208.
- [103] J. Selbin, W. E. Bull, L. H. Holmes, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1961**, *16*, 219-224.
- [104] F. Paoletti, D. Aldinucci, A. Mocali, A. Caparini, *Anal. Biochem.* **1986**, *154*, 536-541.

ANHANG

Daten der Röntgenstrukturanalysen:



Cu(II)24

Crystal data and structure refinement for ncusta0m (**Cu(II)24**):

Identification code	ncusta0m
Empirical formula	$\text{C}_{21} \text{H}_{30} \text{Cl Cu N}_4 \text{O} \cdot \text{Cl O}_4 \cdot 0.5[\text{CH}_4\text{O}]$
Formula weight	568.95 Da
Density (calculated)	1.522 g cm ⁻³
F(000)	592
Temperature	203(2) K
Crystal size	0.28 x 0.14 x 0.12 mm
Crystal color	blue
Crystal description	rod
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	triclinic

Space group	$P \bar{1}$	
Unit cell dimensions	$a = 6.8494(12) \text{ \AA}$	$\alpha = 87.336(4)^\circ$
	$b = 10.7639(18) \text{ \AA}$	$\beta = 79.461(4)^\circ$
	$c = 17.819(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 73.991(4)^\circ$
Volume	1241.4(4) \AA^3	
Z	2	
Cell measurement reflections used	1955	
Cell measurement theta min/max	1.97° to 28.33°	
Diffractometer control software	Bruker AXS SMART Vers. 5.054 1997/98	
Diffractometer measurement device	Siemens SMART CCD area detector system	
Diffractometer measurement method	Fullsphere data collection in omega at 0.3° scan width two runs with 720 frames, phi = 0°, 270° and two runs with 436 frames, phi = 88°, 180°	
Theta range for data collection	1.97° to 28.33°	
Completeness to theta = 28.33°	77.8 %	
Index ranges	$-9 \leq h \leq 6, -6 \leq k \leq 14, -14 \leq l \leq 23$	
Computing data reduction	Bruker AXS SAINT program Vers. 6.02A	
Absorption coefficient	1.137 mm ⁻¹	
Absorption correction	empirical	
Computing absorption correction	Bruker AXS SADABS program multiscan V2.03	
Absorption correction details	'R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995) A51 33-38'	
Max. / min. transmission	1.00 / 0.69	
R(merg) before/after correction	0.0670 / 0.0517	
Computing structure solution	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT	
Computing structure refinement	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Reflections collected	10789	

Independent reflections	4810 [$R(\text{int}) = 0.0623$]
Data / restraints / parameters	2975 / 0 / 364
Goodness-of-fit on F^2	0.945
Weighting details	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0911 \cdot P)^2]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0576$, $wR2 = 0.1353$
R indices (all data)	$R1 = 0.0931$, $wR2 = 0.1531$
Largest diff. peak and hole	0.801 and -0.481 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$
Treatment of hydrogen atoms	Riding model on idealized geometries with the 1.2 fold (1.5 fold for methyl and hydroxy group) isotropic displacement parameters of the equivalent U_{ij} of the corresponding carbon atom
Disorder	Methoxy phenyl group C(15) to C(21), O(1) with the riding hydrogen atoms and the methylen hydrogen atoms H(14A/14B) disordered over two sites with occupancies 0.6 and 0.4 together; methanol group O(31) and C(32) disordered over two sites with occupancies 0.5
Constraints	Phenyl rings treated as rigid groups with Standard geometries

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)
for ncusta0m. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor:

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cu(1)	-703(1)	2842(1)	3160(1)	39(1)
Cl(1)	-3816(2)	1902(1)	3441(1)	46(1)

Cl(2)	1331(2)	6676(1)	2332(1)	69(1)
O(2)	-24(9)	7610(5)	2824(5)	169(3)
O(3)	437(9)	6373(5)	1720(3)	122(2)
O(4)	1840(6)	5491(4)	2761(2)	76(1)
O(5)	3118(6)	7094(4)	2040(3)	85(1)
N(1)	-1665(5)	3945(4)	4057(2)	42(1)
N(2)	-1915(5)	4512(3)	2638(2)	43(1)
N(3)	885(5)	1881(3)	2189(2)	42(1)
N(4)	1004(6)	1692(4)	3894(2)	51(1)
C(1)	-2870(8)	5476(7)	5315(3)	80(2)
C(2)	-3357(7)	5982(6)	4623(3)	70(2)
C(3)	-2733(6)	5166(5)	3979(2)	52(1)
C(4)	-3313(7)	5464(5)	3215(3)	57(1)
C(5)	-2897(7)	4345(5)	1984(2)	55(1)
C(6)	-1316(7)	3521(6)	1374(2)	61(1)
C(7)	-436(7)	2135(5)	1578(2)	55(1)
C(8)	1385(7)	458(5)	2315(3)	59(1)
C(9)	2624(8)	-56(5)	2944(3)	65(1)
C(10)	1512(8)	272(5)	3732(3)	69(2)
C(11)	-56(8)	2051(6)	4682(3)	63(1)
C(12)	-1162(7)	3439(6)	4719(2)	54(1)
C(13)	-1781(8)	4203(8)	5377(3)	78(2)
C(14)	2791(6)	2359(4)	1963(2)	48(1)
C(15)	4011(9)	2235(7)	1108(3)	46(2)
C(16)	5498(10)	1071(6)	917(3)	60(3)
C(17)	6757(10)	913(6)	202(3)	57(3)
C(18)	6530(11)	1920(8)	-321(3)	77(4)
C(19)	5044(12)	3084(7)	-129(3)	73(3)
C(20)	3784(11)	3241(6)	585(4)	56(5)
O(1)	5744(12)	166(8)	1460(5)	64(4)
C(21)	7302(15)	-1029(10)	1309(7)	88(3)

C(14')	2791(6)	2359(4)	1963(2)	48(1)
C(15')	4456(14)	1547(10)	1322(5)	43(3)
C(16')	4622(14)	2190(9)	629(6)	60(4)
C(17')	6128(18)	1622(13)	16(5)	68(5)
C(18')	7468(14)	412(13)	97(7)	70(6)
C(19')	7303(15)	-231(9)	790(8)	78(5)
C(20')	5796(19)	336(10)	1403(6)	67(12)
O(1')	3390(30)	3340(15)	600(7)	92(7)
C(21')	3310(30)	4006(19)	-96(9)	101(6)
O(31)	6842(11)	-1021(7)	3949(4)	60(2)
C(32)	5880(20)	-505(18)	4550(10)	147(10)

Bond lengths [Å] and angles [°] for ncusta0m.

Cu(1)-N(1)	1.938(3)	N(3)-C(14)	1.513(5)
Cu(1)-N(2)	2.022(4)	N(4)-C(11)	1.474(6)
Cu(1)-N(3)	2.026(3)	N(4)-C(10)	1.500(6)
Cu(1)-N(4)	2.054(4)	C(1)-C(13)	1.378(9)
Cu(1)-Cl(1)	2.5637(12)	C(1)-C(2)	1.384(9)
Cl(2)-O(2)	1.383(5)	C(2)-C(3)	1.407(5)
Cl(2)-O(5)	1.421(4)	C(3)-C(4)	1.483(7)
Cl(2)-O(3)	1.433(5)	C(5)-C(6)	1.506(6)
Cl(2)-O(4)	1.447(4)	C(6)-C(7)	1.502(7)
N(1)-C(3)	1.331(6)	C(8)-C(9)	1.521(7)
N(1)-C(12)	1.339(6)	C(9)-C(10)	1.478(7)
N(2)-C(4)	1.490(5)	C(11)-C(12)	1.476(7)
N(2)-C(5)	1.489(5)	C(12)-C(13)	1.396(6)
N(3)-C(8)	1.490(6)	C(14)-C(15)	1.590(6)
N(3)-C(7)	1.507(5)	C(16)-O(1)	1.341(11)
N(3)-C(14')	1.513(5)	O(1)-C(21)	1.427(11)

N(1)-Cu(1)-N(2)	81.93(15)	C(11)-N(4)-Cu(1)	108.3(3)
N(1)-Cu(1)-N(3)	166.06(13)	C(10)-N(4)-Cu(1)	114.1(3)
N(2)-Cu(1)-N(3)	95.61(14)	C(13)-C(1)-C(2)	121.2(4)
N(1)-Cu(1)-N(4)	81.04(16)	C(1)-C(2)-C(3)	118.7(5)
N(2)-Cu(1)-N(4)	155.61(14)	N(1)-C(3)-C(2)	118.6(5)
N(3)-Cu(1)-N(4)	96.72(14)	N(1)-C(3)-C(4)	113.9(3)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	92.79(10)	C(2)-C(3)-C(4)	127.2(5)
N(2)-Cu(1)-Cl(1)	100.76(10)	C(3)-C(4)-N(2)	110.4(4)
N(3)-Cu(1)-Cl(1)	101.14(10)	N(2)-C(5)-C(6)	110.0(4)
N(4)-Cu(1)-Cl(1)	97.40(11)	C(7)-C(6)-C(5)	116.2(4)
O(2)-Cl(2)-O(5)	108.9(3)	C(6)-C(7)-N(3)	117.1(3)
O(2)-Cl(2)-O(3)	113.2(4)	N(3)-C(8)-C(9)	116.2(3)
O(5)-Cl(2)-O(3)	110.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	115.7(4)
O(2)-Cl(2)-O(4)	107.5(4)	C(9)-C(10)-N(4)	112.0(4)
O(5)-Cl(2)-O(4)	111.3(2)	C(12)-C(11)-N(4)	109.7(4)
O(3)-Cl(2)-O(4)	105.4(3)	N(1)-C(12)-C(13)	119.9(5)
C(3)-N(1)-C(12)	123.6(4)	N(1)-C(12)-C(11)	114.5(4)
C(3)-N(1)-Cu(1)	118.6(3)	C(13)-C(12)-C(11)	125.5(5)
C(12)-N(1)-Cu(1)	117.7(3)	C(1)-C(13)-C(12)	118.0(6)
C(4)-N(2)-C(5)	113.0(3)	N(3)-C(14)-C(15)	121.2(4)
C(4)-N(2)-Cu(1)	109.8(3)	C(16)-C(15)-C(14)	115.9(5)
C(5)-N(2)-Cu(1)	114.1(3)	C(20)-C(15)-C(14)	123.8(5)
C(8)-N(3)-C(7)	105.3(3)	O(1)-C(16)-C(15)	117.5(6)
C(8)-N(3)-C(14')	112.8(3)	O(1)-C(16)-C(17)	122.4(6)
C(7)-N(3)-C(14')	112.1(4)	C(16)-O(1)-C(21)	120.1(9)
C(8)-N(3)-C(14)	112.8(3)		
C(7)-N(3)-C(14)	112.1(4)		
C(8)-N(3)-Cu(1)	110.5(3)		
C(7)-N(3)-Cu(1)	110.2(2)		
C(14')-N(3)-Cu(1)	106.1(2)		
C(14)-N(3)-Cu(1)	106.1(2)		
C(11)-N(4)-C(10)	113.5(4)		

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ncusta0m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hk a^* b^* U_{12}]$:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	41(1)	43(1)	34(1)	-2(1)	-9(1)	-15(1)
Cl(1)	38(1)	47(1)	60(1)	2(1)	-15(1)	-19(1)
Cl(2)	59(1)	48(1)	103(1)	-7(1)	-14(1)	-17(1)
O(2)	116(4)	71(3)	282(8)	-46(4)	76(5)	-26(3)
O(3)	149(5)	130(4)	128(4)	52(3)	-84(4)	-77(4)
O(4)	86(3)	68(3)	88(3)	13(2)	-29(2)	-36(2)
O(5)	68(2)	69(3)	123(3)	1(2)	-11(2)	-33(2)
N(1)	37(2)	58(2)	34(2)	-6(2)	1(1)	-22(2)
N(2)	45(2)	44(2)	42(2)	7(2)	-3(2)	-19(2)
N(3)	39(2)	46(2)	46(2)	-11(2)	-10(1)	-13(2)
N(4)	46(2)	64(3)	50(2)	14(2)	-19(2)	-24(2)
C(1)	50(3)	140(6)	63(3)	-58(4)	18(2)	-55(4)
C(2)	37(2)	85(4)	91(4)	-45(3)	19(2)	-32(3)
C(3)	33(2)	72(3)	55(3)	-25(2)	6(2)	-25(2)
C(4)	44(3)	44(3)	79(3)	-5(2)	-3(2)	-9(2)
C(5)	56(3)	69(3)	45(2)	13(2)	-20(2)	-19(3)
C(6)	54(3)	98(4)	33(2)	0(3)	-13(2)	-23(3)
C(7)	48(3)	79(4)	42(2)	-24(2)	-6(2)	-20(2)
C(8)	45(3)	50(3)	86(3)	-19(3)	-17(2)	-14(2)
C(9)	54(3)	38(3)	104(4)	1(3)	-21(3)	-12(2)
C(10)	56(3)	54(3)	111(5)	30(3)	-38(3)	-28(3)
C(11)	60(3)	98(4)	45(3)	30(3)	-25(2)	-39(3)
C(12)	42(2)	100(4)	33(2)	-1(2)	-3(2)	-43(3)
C(13)	56(3)	153(6)	42(3)	-28(3)	6(2)	-61(4)
C(14)	43(2)	56(3)	48(2)	-18(2)	-4(2)	-18(2)
C(15)	37(5)	59(7)	47(6)	-15(5)	-13(4)	-15(5)

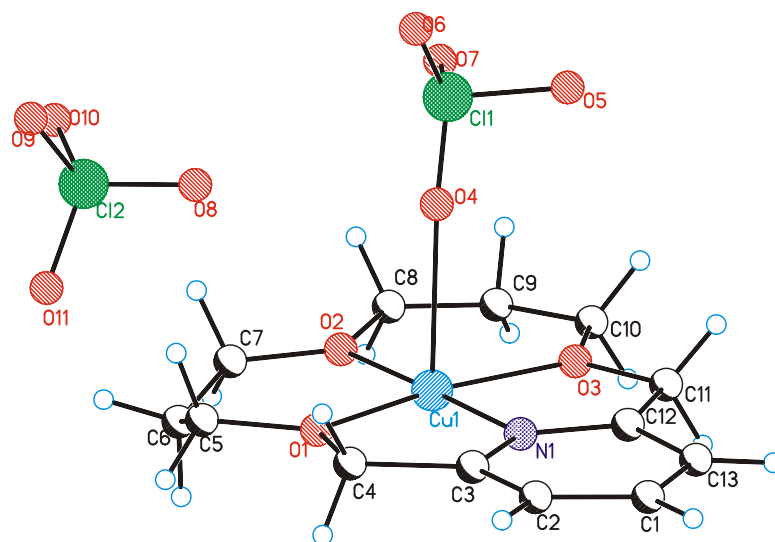
C(16)	44(5)	94(9)	45(5)	-27(6)	-4(4)	-20(5)
C(17)	56(7)	64(8)	48(6)	-12(6)	-8(5)	-10(6)
C(18)	62(6)	127(10)	41(6)	-27(6)	2(5)	-27(6)
C(19)	65(6)	95(8)	53(5)	8(5)	-8(4)	-16(6)
C(20)	53(7)	59(10)	51(9)	0(7)	-6(6)	-9(6)
O(1)	53(7)	43(5)	75(7)	7(5)	-10(5)	18(4)
C(21)	59(6)	63(7)	132(10)	-11(7)	-17(6)	2(5)
C(14')	43(2)	56(3)	48(2)	-18(2)	-4(2)	-18(2)
C(15')	37(7)	44(8)	50(7)	-17(7)	-5(6)	-12(6)
C(16')	41(7)	98(13)	41(7)	-15(8)	-6(6)	-15(8)
C(17')	63(11)	117(17)	33(9)	-2(10)	-2(8)	-43(11)
C(18')	54(10)	100(15)	61(9)	-45(9)	6(7)	-31(9)
C(19')	50(8)	57(10)	124(15)	-38(10)	-11(9)	-7(7)
C(20')	53(17)	100(20)	52(14)	-37(15)	6(11)	-41(17)
O(1')	99(9)	94(14)	51(10)	38(8)	23(7)	-3(8)
C(21')	88(12)	122(16)	70(10)	49(10)	6(8)	-10(11)
O(31)	57(4)	58(4)	59(4)	10(4)	-3(3)	-15(3)
C(32)	91(12)	190(20)	200(20)	160(20)	-109(13)	-85(14)

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and i displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ncusta0m:

	x	y	z	U(eq)
H(2N)	-902	4921	2409	51
H(4N)	2232	1970	3889	61
H(1)	-3293	6019	5760	97
H(2)	-4103	6870	4578	84
H(4A)	-4708	5435	3230	68
H(4B)	-3221	6318	3067	68
H(5A)	-3478	5172	1773	66
H(5B)	-3989	3944	2159	66

H(6A)	-194	3909	1241	73
H(6B)	-1917	3537	926	73
H(7A)	-1563	1760	1741	66
H(7B)	373	1687	1124	66
H(8A)	2132	46	1843	71
H(8B)	111	220	2432	71
H(9A)	3809	278	2866	78
H(9B)	3112	-978	2895	78
H(10A)	253	17	3804	82
H(10B)	2332	-197	4090	82
H(11A)	937	1876	5017	75
H(11B)	-1005	1539	4843	75
H(13)	-1447	3854	5858	94
H(14A)	3756	1923	2282	58
H(14B)	2400	3258	2095	58
H(17)	7786	120	68	67
H(18)	7387	1822	-817	67
H(19)	4868	3780	-491	67
H(20)	2748	4037	719	67
H(21A)	8261	-910	856	132
H(21B)	6687	-1706	1217	132
H(21C)	8032	-1270	1734	132
H(14C)	3403	2355	2407	58
H(14D)	2387	3236	1792	58
H(17')	6232	2063	-463	80
H(18')	8492	19	-327	80
H(19')	8219	-1069	847	80
H(20')	5687	-112	1885	80
H(21D)	4652	4145	-299	152
H(21E)	2273	4829	-46	152
H(21F)	2987	3453	-441	152
H(31)	7555	-1414	3615	89

H(32A)	6593	-877	4965	220
H(32B)	4504	-621	4648	220
H(32C)	5797	409	4512	220



Cu(II)28

Crystal data and structure refinement for blusta0m (**Cu(II)28**):

Identification code	blusta0m
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₉ Cu N O ₃ * 2[Cl O ₄]
Formula weight	499.73
Density (calculated)	1.801 g/cm ³
F(000)	510
Temperature	203(2) K
Crystal size	0.28 x 0.24 x 0.05 [mm]
Crystal color	blue
Crystal description	plate
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁

Unit cell dimensions	$a = 9.739(2) \text{ \AA}$ $b = 7.1341(17) \text{ \AA}$ $c = 13.785(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 105.772(4)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	921.7(4) \AA^3	
Z	2	
Cell measurement reflections used	5011	
Cell measurement theta min/max	2.28 to 28.40 [°]	
Diffractometer control software	Bruker AXS SMART Vers. 5.054 1997/98	
Diffractometer measurement device	Siemens SMART CCD area detector system	
Diffractometer measurement method	Fullsphere data collection in omega at 0.3° scan width two runs with 720 frames, phi = 0, 270 [°] and two runs with 436 frames, phi = 88, 180 [°]	
Theta range for data collection	2.17 to 28.40 [°]	
Completeness to theta = 28.40°	99.0 %	
Index ranges	$-12 \leq h \leq 13$, $-9 \leq k \leq 9$, $-18 \leq l \leq 18$	
Computing data reduction	Bruker AXS SAINT program Vers. 6.0	
Absorption coefficient	1.535 mm ⁻¹	
Computing absorption correction	Bruker AXS SADABS program multiscan V2.03	
Absorption correction details	'R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995) A51 33-38'	
R(merg) before/after correction	0.0718 / 0.0405	
Computing structure solution	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT	
Computing structure refinement	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Reflections collected	11593	
Independent reflections	4565 [$R(\text{int}) = 0.0338$]	
Data / restraints / parameters	3533 / 1 / 263	
Goodness-of-fit on F ²	0.985	
Weighting details	$w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.112 * P)^2 + 0.749 * P]$	

	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0606$, $wR2 = 0.1574$
R indices (all data)	$R1 = 0.0774$, $wR2 = 0.1770$
Absolute structure parameter	0.41(3)
Largest diff. peak and hole	0.993 and -0.577 e.Å ⁻³
Treatment of hydrogen atoms	Riding model on idealized geometries with the 1.2 fold isotropic displacement parameters of the equivalent U_{ij} of the corresponding carbon atom;
Disorder	Oxygen atom O(5) disordered over two sites with occupancies 0.68 to 0.32

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for blusta0m. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor:

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	3081(1)	4754(2)	2258(1)	46(1)
Cl(1)	3259(1)	9759(5)	1759(1)	54(1)
Cl(2)	-1200(1)	9772(5)	3307(1)	65(1)
N(1)	4383(3)	4751(13)	3550(2)	40(1)
O(1)	1710(3)	4762(17)	3063(2)	68(1)
O(2)	1737(3)	4698(14)	938(2)	57(1)
O(3)	4859(3)	4795(16)	1845(2)	60(1)
O(4)	3169(13)	8150(12)	2242(6)	127(5)
O(5)	4837(7)	9990(40)	2071(7)	123(6)
O(5')	1520(16)	9560(60)	1484(17)	115(10)
O(6)	2920(13)	11351(13)	2178(7)	116(3)
O(7)	3021(6)	9692(19)	711(3)	86(1)
O(8)	263(6)	9790(30)	3571(7)	150(3)
O(9)	-1812(11)	11307(17)	3677(9)	146(5)

O(10)	-1700(9)	10270(40)	2301(5)	202(11)
O(11)	-1628(16)	8244(13)	3768(9)	175(7)
C(1)	6260(5)	4736(19)	5405(3)	57(1)
C(2)	4810(5)	4820(20)	5313(3)	56(1)
C(3)	3877(4)	4791(17)	4363(3)	45(1)
C(4)	2278(5)	4850(20)	4124(3)	54(1)
C(5)	193(5)	4850(20)	2695(4)	63(1)
C(6)	-258(7)	4084(11)	1620(6)	75(2)
C(7)	312(6)	4580(30)	862(6)	104(4)
C(8)	2240(6)	4800(30)	76(3)	93(2)
C(9)	3616(8)	4690(40)	81(4)	129(4)
C(10)	4936(5)	4780(20)	841(3)	62(1)
C(11)	6127(4)	4790(20)	2623(3)	56(1)
C(12)	5769(4)	4823(17)	3625(3)	43(1)
C(13)	6762(5)	4750(20)	4562(3)	53(1)

Bond lengths [Å] and angles [°] for blusta0m:

Cu(1)-N(1)	1.885(3)	Cl(2)-O(11)	1.382(9)
Cu(1)-O(2)	1.931(3)	N(1)-C(12)	1.327(5)
Cu(1)-O(1)	1.955(3)	N(1)-C(3)	1.341(4)
Cu(1)-O(3)	1.964(3)	O(1)-C(4)	1.419(5)
Cu(1)-O(4)	2.425(9)	O(1)-C(5)	1.427(6)
Cl(1)-O(4)	1.342(9)	O(2)-C(7)	1.366(7)
Cl(1)-O(6)	1.355(9)	O(2)-C(8)	1.405(6)
Cl(1)-O(7)	1.401(4)	O(3)-C(11)	1.397(5)
Cl(1)-O(5)	1.488(8)	O(3)-C(10)	1.406(4)
Cl(1)-O(5')	1.639(15)	C(1)-C(13)	1.378(6)
Cl(2)-O(8)	1.372(6)	C(1)-C(2)	1.385(7)
Cl(2)-O(10)	1.385(10)	C(2)-C(3)	1.376(6)
Cl(2)-O(9)	1.407(11)	C(3)-C(4)	1.502(7)

C(5)-C(6)	1.527(10)	O(9)-Cl(2)-O(11)	103.7(4)
C(6)-C(7)	1.357(12)	C(12)-N(1)-C(3)	122.1(3)
C(8)-C(9)	1.341(9)	C(12)-N(1)-Cu(1)	118.8(2)
C(9)-C(10)	1.422(8)	C(3)-N(1)-Cu(1)	118.9(3)
C(11)-C(12)	1.513(5)	C(4)-O(1)-C(5)	116.1(4)
C(12)-C(13)	1.389(6)	C(4)-O(1)-Cu(1)	116.8(3)
N(1)-Cu(1)-O(2)	178.7(4)	C(5)-O(1)-Cu(1)	126.8(3)
N(1)-Cu(1)-O(1)	81.46(13)	C(7)-O(2)-C(8)	121.2(4)
O(2)-Cu(1)-O(1)	98.15(13)	C(7)-O(2)-Cu(1)	119.3(4)
N(1)-Cu(1)-O(3)	81.60(13)	C(8)-O(2)-Cu(1)	119.5(3)
O(2)-Cu(1)-O(3)	98.80(13)	C(11)-O(3)-C(10)	118.9(3)
O(1)-Cu(1)-O(3)	163.03(14)	C(11)-O(3)-Cu(1)	116.3(2)
N(1)-Cu(1)-O(4)	89.6(3)	C(10)-O(3)-Cu(1)	124.9(3)
O(2)-Cu(1)-O(4)	91.6(4)	Cl(1)-O(4)-Cu(1)	150.1(5)
O(1)-Cu(1)-O(4)	91.9(4)	C(13)-C(1)-C(2)	120.6(4)
O(3)-Cu(1)-O(4)	86.9(4)	C(3)-C(2)-C(1)	118.7(4)
O(4)-Cl(1)-O(6)	116.7(3)	N(1)-C(3)-C(2)	119.8(4)
O(4)-Cl(1)-O(7)	117.9(7)	N(1)-C(3)-C(4)	114.4(3)
O(6)-Cl(1)-O(7)	118.5(7)	C(2)-C(3)-C(4)	125.8(4)
O(4)-Cl(1)-O(5)	98.7(12)	O(1)-C(4)-C(3)	108.3(3)
O(6)-Cl(1)-O(5)	97.9(12)	O(1)-C(5)-C(6)	109.1(6)
O(7)-Cl(1)-O(5)	99.8(5)	C(7)-C(6)-C(5)	125.8(8)
O(4)-Cl(1)-O(5')	80.6(14)	C(6)-C(7)-O(2)	125.2(8)
O(6)-Cl(1)-O(5')	79.4(14)	C(9)-C(8)-O(2)	124.8(5)
O(7)-Cl(1)-O(5')	83.5(9)	C(8)-C(9)-C(10)	134.6(5)
O(5)-Cl(1)-O(5')	176.5(11)	O(3)-C(10)-C(9)	116.5(4)
O(8)-Cl(2)-O(10)	108.7(6)	O(3)-C(11)-C(12)	109.0(3)
O(8)-Cl(2)-O(9)	114.2(9)	N(1)-C(12)-C(13)	120.4(4)
O(10)-Cl(2)-O(9)	95.4(11)	N(1)-C(12)-C(11)	114.2(3)
O(8)-Cl(2)-O(11)	107.7(11)	C(13)-C(12)-C(11)	125.1(4)
O(10)-Cl(2)-O(11)	126.6(11)	C(1)-C(13)-C(12)	118.0(4)

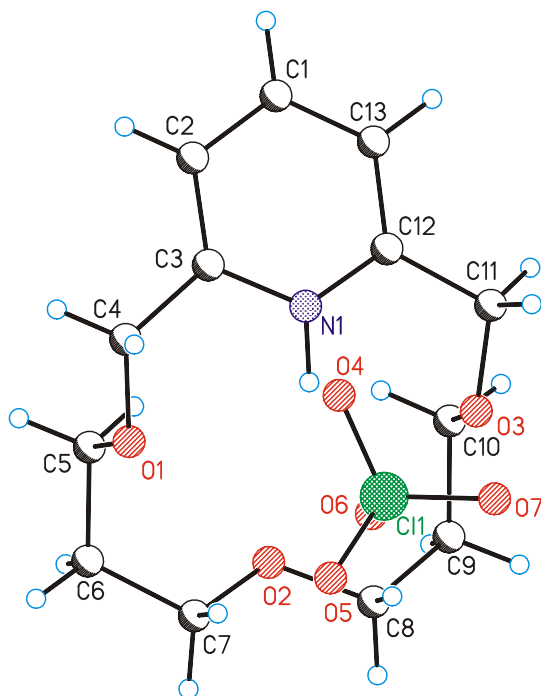
Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for blusta0m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu(1)	40(1)	73(1)	30(1)	0(1)	15(1)	5(1)
Cl(1)	74(1)	56(1)	33(1)	-5(1)	15(1)	4(2)
Cl(2)	71(1)	73(1)	60(1)	-5(2)	31(1)	3(2)
N(1)	46(2)	45(2)	30(1)	-2(4)	14(1)	-2(4)
O(1)	42(2)	127(3)	43(2)	21(5)	23(1)	14(4)
O(2)	46(2)	91(2)	33(1)	6(4)	9(1)	17(4)
O(3)	44(1)	105(3)	36(1)	-4(5)	22(1)	2(4)
O(4)	273(14)	48(4)	63(4)	9(3)	54(6)	17(5)
O(5)	47(3)	208(16)	105(6)	1(11)	6(3)	-23(9)
O(5')	58(8)	120(20)	148(17)	-30(20)	-8(9)	-34(14)
O(6)	211(9)	57(4)	125(7)	-17(4)	122(7)	-3(5)
O(7)	138(4)	78(3)	44(2)	2(5)	29(2)	4(7)
O(8)	71(3)	202(8)	171(7)	-59(12)	20(4)	-30(8)
O(9)	163(8)	144(9)	166(9)	64(7)	102(7)	93(7)
O(10)	139(6)	400(30)	61(3)	-30(8)	16(4)	-91(12)
O(11)	340(20)	70(5)	167(10)	17(5)	162(13)	-11(7)
C(1)	70(3)	61(3)	33(2)	-10(5)	5(2)	12(6)
C(2)	77(3)	59(3)	34(2)	5(5)	21(2)	-7(5)
C(3)	58(2)	46(2)	36(2)	-1(5)	22(2)	-8(5)
C(4)	65(2)	69(3)	37(2)	1(5)	28(2)	-1(5)
C(5)	48(2)	83(4)	64(3)	-1(6)	25(2)	-9(5)
C(6)	45(3)	105(6)	70(4)	-6(3)	8(3)	-7(3)
C(7)	45(3)	190(11)	73(4)	-39(9)	9(3)	-24(8)
C(8)	67(3)	183(7)	28(2)	5(8)	10(2)	-24(9)
C(9)	81(4)	281(13)	26(2)	6(10)	18(2)	46(12)
C(10)	58(2)	97(4)	38(2)	7(6)	26(2)	-6(7)
C(11)	41(2)	87(3)	44(2)	-11(6)	20(2)	-16(5)

C(12)43(2)	51(2)	37(2)	1(4)	13(1)	-8(4)
C(13)51(2)	65(2)	40(2)	7(5)	8(2)	0(6)

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for blusta0m.

	x	y	z	U(eq)
<hr/>				
H(1)	6922	4742	6064	68
H(2)	4456	4860	5898	67
H(4A)	1958	3803	4440	65
H(4B)	1963	5983	4377	65
H(5A)	-126	6117	2712	75
H(5B)	-229	4100	3117	75
H(6A)	-1247	4410	1363	90
H(6B)	-227	2742	1678	90
H(7A)	-2	3613	367	125
H(7B)	-151	5709	560	125
H(8A)	1776	5848	-319	112
H(8B)	1877	3694	-300	112
H(9A)	3689	5895	-214	155
H(9B)	3713	3796	-416	155
H(10A)	5378	3616	744	74
H(10B)	5552	5773	750	74
H(11A)	6767	5775	2553	67
H(11B)	6576	3608	2585	67
H(13)	7760	4622	4613	64



28-HClO₄

Crystal data and structure refinement for ofesta0m (**28-HClO₄**):

Identification code	ofesta0m	
Empirical formula	C ₁₃ H ₂₀ N O ₃ * Cl O ₄	
Formula weight	337.75 Da	
Density (calculated)	1.455 g cm ⁻³	
F(000)	1424	
Temperature	203(2) K	
Crystal size	0.18 x 0.13 x 0.09 mm	
Crystal description	plate	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	C2/c	
Unit cell dimensions	$a = 15.116(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 7.5789(15)$ Å	$\beta = 100.109(5)^\circ$
	$c = 27.350(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$

Volume	3084.7(11) Å ³
Z	8
Cell measurement reflections used	2255
Cell measurement theta min/max	3.02° to 24.98°
Diffractometer control software	Bruker AXS SMART Vers. 5.054 1997/98
Diffractometer measurement device	Siemens SMART CCD area detector system
Diffractometer measurement method	Fullsphere data collection in omega at 0.3° scan width two runs with 720 frames, phi = 0°, 270° and two runs with 436 frames, phi = 88°, 180° one run with 740 frames, phi = 0°, chi = 0°
Theta range for data collection	3.02° to 24.98°
Completeness to theta = 24.98°	95.6 %
Index ranges	-17≤h≤8, -8≤k≤6, -21≤l≤32
Computing data reduction	Bruker AXS SAINT program Vers. 6.02A
Absorption coefficient	0.282 mm ⁻¹
Absorption correction	Empirical
Computing absorption correction	Bruker AXS SADABS program multiscan V2.03
Absorption correction details	'R.H. Blessing, Acta Cryst. (1995) A51 33-38'
Max. / min. transmission	1.00 / 0.51
R(merg) before/after correction	0.0898 / 0.0660
Computing structure solution	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT
Computing structure refinement	Bruker AXS SHELXTL Vers. 5.10 DOS/WIN95/NT
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Reflections collected	7818
Independent reflections	2582 [<i>R</i> (int) = 0.0699]
Data / restraints / parameters	1742 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F ²	1.024
Weighting details	$w = 1/[\sigma^2 (F_o^2) + (0.1441 \cdot P)^2]$

	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0781$, $wR2 = 0.1864$
R indices (all data)	$R1 = 0.1019$, $wR2 = 0.2098$
Largest diff. peak and hole	1.167 and -0.345 eÅ ⁻³
Treatment of hydrogen atoms	Riding model on idealized geometries with the 1.2 fold isotropic displacement parameters of the equivalent U_{ij} of the corresponding carbon atom; nitrogen hydrogen atom position taken from a Fourier-map and also refined as riding group with the 1.5 fold isotropic displacement parameters

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ofesta0m. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor:

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl(1)	11289(1)	5635(1)	6571(1)	42(1)
N(1)	9334(2)	2438(3)	6582(1)	39(1)
O(1)	9856(2)	1829(3)	5660(1)	50(1)
O(2)	8177(2)	4808(3)	5357(1)	47(1)
O(3)	8503(2)	5658(3)	6602(1)	44(1)
O(4)	11474(2)	3959(3)	6810(1)	68(1)
O(5)	11903(2)	5932(4)	6243(1)	65(1)
O(6)	10397(2)	5629(4)	6292(1)	78(1)
O(7)	11387(2)	7019(4)	6933(1)	66(1)
C(1)	8909(3)	-312(5)	7126(2)	49(1)
C(2)	9364(2)	-607(4)	6738(1)	44(1)
C(3)	9584(2)	801(4)	6464(1)	41(1)

C(4)	10120(3)	652(5)	6052(2)	54(1)
C(5)	9028(3)	1365(5)	5350(1)	49(1)
C(6)	8855(3)	2613(5)	4920(2)	53(1)
C(7)	8867(3)	4536(4)	5074(1)	48(1)
C(8)	8227(2)	6533(4)	5565(1)	45(1)
C(9)	7516(2)	6688(5)	5887(1)	46(1)
C(10)	7629(2)	5399(5)	6309(1)	45(1)
C(11)	8652(3)	4654(4)	7040(2)	50(1)
C(12)	8879(2)	2764(4)	6948(1)	41(1)
C(13)	8669(2)	1385(4)	7230(1)	44(1)

Bond lengths [Å] and angles [°] for ofesta0m.

Cl(1)-O(5)	1.419(3)	C(12)-C(13)	1.369(5)
Cl(1)-O(6)	1.429(3)	O(5)-Cl(1)-O(6)	108.9(2)
Cl(1)-O(4)	1.433(3)	O(5)-Cl(1)-O(4)	109.44(18)
Cl(1)-O(7)	1.433(3)	O(6)-Cl(1)-O(4)	109.28(19)
N(1)-C(12)	1.332(4)	O(5)-Cl(1)-O(7)	108.80(17)
N(1)-C(3)	1.353(4)	O(6)-Cl(1)-O(7)	110.15(19)
O(1)-C(4)	1.398(4)	O(4)-Cl(1)-O(7)	110.23(17)
O(1)-C(5)	1.428(4)	C(12)-N(1)-C(3)	123.6(3)
O(2)-C(7)	1.417(4)	C(4)-O(1)-C(5)	113.7(3)
O(2)-C(8)	1.423(4)	C(7)-O(2)-C(8)	111.1(2)
O(3)-C(11)	1.404(4)	C(11)-O(3)-C(10)	113.4(3)
O(3)-C(10)	1.433(4)	C(13)-C(1)-C(2)	119.7(3)
C(1)-C(13)	1.380(5)	C(1)-C(2)-C(3)	119.5(3)
C(1)-C(2)	1.380(5)	N(1)-C(3)-C(2)	118.4(3)
C(2)-C(3)	1.377(5)	N(1)-C(3)-C(4)	117.3(3)
C(3)-C(4)	1.502(5)	C(2)-C(3)-C(4)	124.3(3)
C(5)-C(6)	1.496(5)	O(1)-C(4)-C(3)	114.1(3)
C(6)-C(7)	1.517(5)	O(1)-C(5)-C(6)	109.0(3)
C(8)-C(9)	1.508(5)	C(5)-C(6)-C(7)	113.3(3)
C(9)-C(10)	1.499(5)	O(2)-C(7)-C(6)	108.5(3)
C(11)-C(12)	1.505(5)	O(2)-C(8)-C(9)	108.2(3)

C(10)-C(9)-C(8)	113.6(3)
O(3)-C(10)-C(9)	108.1(3)
O(3)-C(11)-C(12)	112.3(3)
N(1)-C(12)-C(13)	118.9(3)
N(1)-C(12)-C(11)	117.7(3)
C(13)-C(12)-C(11)	123.4(3)
C(12)-C(13)-C(1)	119.9(3)

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ofesta0m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hk a^* b^* U_{12}]$:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
<hr/>						
Cl(1)	52(1)	31(1)	42(1)	0(1)	5(1)	2(1)
N(1)	48(2)	29(2)	40(2)	3(1)	3(1)	1(1)
O(1)	52(2)	49(2)	50(2)	1(1)	9(1)	-4(1)
O(2)	51(2)	42(1)	51(2)	-6(1)	16(1)	-9(1)
O(3)	54(2)	30(1)	45(1)	2(1)	-1(1)	3(1)
O(4)	111(2)	38(2)	56(2)	13(1)	16(2)	10(1)
O(5)	86(2)	56(2)	60(2)	-1(1)	31(2)	-7(2)
O(6)	51(2)	64(2)	109(3)	6(2)	-10(2)	-3(1)
O(7)	99(2)	47(2)	55(2)	-20(1)	18(2)	6(2)
C(1)	59(2)	34(2)	54(2)	8(2)	6(2)	-2(2)
C(2)	51(2)	29(2)	49(2)	4(2)	-1(2)	4(2)
C(3)	40(2)	36(2)	42(2)	-2(2)	-3(2)	4(2)
C(4)	57(2)	50(2)	56(2)	5(2)	14(2)	13(2)
C(5)	58(2)	38(2)	50(2)	-7(2)	10(2)	-8(2)
C(6)	65(3)	53(2)	41(2)	-9(2)	10(2)	-4(2)
C(7)	59(2)	40(2)	46(2)	5(2)	14(2)	-2(2)
C(8)	51(2)	37(2)	46(2)	6(2)	1(2)	-3(2)
C(9)	45(2)	42(2)	48(2)	2(2)	2(2)	10(2)
C(10)	45(2)	42(2)	47(2)	0(2)	7(2)	0(2)

C(11) 71(3)	33(2)	43(2)	2(2)	3(2)	9(2)
C(12) 46(2)	34(2)	40(2)	-1(2)	-1(2)	2(2)
C(13) 53(2)	40(2)	37(2)	4(2)	2(2)	1(2)

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and U displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ofesta0m:

	x	y	z	$U(\text{eq})$
<hr/>				
H(1N)	9320	3336	6331	59
H(1)	8756	-1285	7320	59
H(2)	9528	-1785	6660	53
H(4A)	10743	847	6186	65
H(4B)	10063	-529	5924	65
H(5A)	8545	1426	5535	58
H(5B)	9062	179	5231	58
H(6A)	8280	2349	4723	64
H(6B)	9302	2432	4715	64
H(7A)	9440	4824	5271	57
H(7B)	8773	5280	4786	57
H(8A)	8127	7401	5306	54
H(8B)	8811	6730	5760	54
H(9A)	6936	6513	5685	55
H(9B)	7531	7863	6019	55
H(10A)	7175	5588	6508	54
H(10B)	7574	4215	6183	54
H(11A)	8123	4687	7189	60
H(11B)	9136	5168	7271	60
H(13)	8359	1603	7502	52